

LITHIUMASPARTAT:
TRANSPORTVERSUCHE
AM ERYTHROZYTENMODELL
ÜBERLEGUNGEN ZUR ANWENDUNG
IN DER LITHIUMTHERAPIE

Alois Langgartner

*Duss
Münster*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor : Prof. Dr. H. Hippus

LITHIUMSPARTAT :
TRANSPORTVERSUCHE AM ERYTHROZYTENMODELL
ÜBERLEGUNGEN ZUR ANWENDUNG IN DER LITHIUMTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Vorgelegt von :
Alois Langgartner
aus
München

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Lithium in der Medizin	1
1.2.	Problematik der Lithiumanwendung	3
1.3.	Grundlagen	6
1.3.1.	Lithium	6
1.3.2.	Mechanismen der Lithiumaufnahme anhand des Erythrozytenmodells	8
1.3.3.	Eignung des Erythrozyten als Modell	11
1.3.4.	Aspartat	12
1.3.4.1.	Eigenschaften und Stoffwechsel	12
1.3.4.2.	Aspartat und Blut-Hirn-Schranke	14
1.3.4.3.	Aspartat und Erythrozyt	16
1.4.	Lithiumaspartat : bereits bekannte Befunde	17
1.5.	Ziel der Arbeit	20
2.	Methodik	21
2.1.	Gewinnung und Aufbereitung der Erythrozyten	21
2.2.	Inkubationssystem für die Lithiumaufnahme	23
2.3.	Inkubationssystem für die Lithiumabgabe	24
2.4.	Die einzelnen Transportwege der Lithiumaufnahme	25
2.5.	Elektrolytmessungen	26
3.	Ergebnisse	27
3.1.	Lithiumaufnahme	27
3.1.1.	Netto-Aufnahme von Lithium in K^+ -freiem Medium	27
3.1.2.	Aufnahme von Lithium in Gegenwart von D-, D/L- und L-Aspartat unter Berücksichtigung des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems und der Na^+ - K^+ - Pumpe	30
3.1.3.	Lithiumaufnahme in Gegenwart von D-, D/L- und L-Aspartat unter besonderer Berücksichtigung des HCO_3^- -stimulierbaren Transportwegs.	38

3.2.	Lithiumabgabe unter Berücksichtigung der einzelnen Transportwege	44
4.	Diskussion	51
4.1.	Diskussion bereits vorliegender Befunde zu Lithiumaspartat	51
4.2.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	56
4.3.	Allgemeine Überlegungen zu Lithiumaspartat	61
5.	Zusammenfassung	63
6.	Literatur	65

1. Einleitung

1.1. Lithium in der Medizin

Das Alkalimetall Lithium wurde Anfang des vorigen Jahrhunderts von den Schweden Jakob Berzelius und August Arfvedson entdeckt. Gemäß seiner Stellung im Periodensystem der Elemente - in der gleichen Gruppe folgen Na^+ und K^+ , in der benachbarten Gruppe befinden sich Ca^{2+} und Mg^{2+} - ist es diesen für die sog. "schnellen Prozesse" in der Biologie (Vahrenkamp 1973) wie etwa für osmotische Reaktionen, Nervenleitung und Muskelkontraktion verantwortlichen Elementen chemisch und physikalisch nahe verwandt (Williams 1973).

Auf dieser Ähnlichkeit beruht, daß es im Organismus zur Konkurrenz, bzw. Kooperation mit diesen Elementen kommen kann.

Obwohl man sich der biologischen Grundlagen und Zusammenhänge weitestgehend nicht bewußt war, fand Lithium erstaunlich schnell Eintritt in die Medizin. So wurden lithiumhaltige Mineralwässer zur Behandlung von Gicht, Harnsäuresteinen und rheumatischen Erkrankungen verwendet (Garrod 1859). Lithiumchlorid wurde später als Kochsalzersatz bei Patienten verordnet, die zur Behandlung von Herzerkrankungen und Bluthochdruck einer NaCl-armen Ernährung bedurften. Schon damals zeigte sich die geringe therapeutische Breite von Lithium, sodaß es zu Intoxikationen und einigen Todesfällen kam (Corcoran 1959). Größer erscheint der Erfolg bei Behandlung einer Thyreotoxikose mit Lithiumcarbonat (Lazaraus 1974), während sich die Hoffnungen auf eine erfolgreiche Behandlung einer Chorea Huntington nicht erfüllten (Aminoff 1974).

Die weiteste Anwendung fand Lithium in der Psychiatrie.

Cade berichtet 1949 als erster von der erfolgreichen Behandlung manischer Erregungszustände mit Lithiumsalzen (Cade 1949), und diese Beobachtungen konnten von mehreren anderen Autoren bestätigt werden (Schou 1954, Bunney 1968, Maggs 1973, Peet 1975).

Bei weiteren Studien zeigte sich, daß durch eine Fortsetzung der Lithiumtherapie ein Krankheitsrezidiv verhütet oder mindestens in seiner Ausprägung gemildert werden kann (Baastrup und Schou 1967, Baastrup, Schou 1970). Durch die Möglichkeit der Verhinderung von Schüben bei rezidivierenden endogenen affektiven Psychosen hebt sich Lithium von anderen Psychopharmaka ab und die Prophylaxe ist heute neben der Therapie der Manie die Hauptindikation für die Anwendung von Lithium auf breiter Ebene. Andere Anwendungen von Lithium, so etwa der Versuch, Alkoholismus (Coppen 1980) oder aggressive Verhaltensweisen bei geistig behinderten Patienten (Dale 1980) zu verhindern, müssen unter dem Aspekt der Behandlung depressiver oder manischer Zustände betrachtet werden.

1.2. Problematik der Lithiumanwendung

Nachdem die Möglichkeit einer Prophylaxe bei rezidivierenden endogenen affektiven Psychosen gefunden war, richtete sich die Kritik und das Interesse der psychiatrischen Forschung auf die möglichen Nebenwirkungen und Schäden der Lithiumapplikation. Diese Nebenwirkungen fallen umso mehr ins Gewicht, als es sich bei einer prophylaktischen Therapie um eine sich über längere Zeiträume erstreckende Anwendung eines Pharmakons handelt, und die Nebenwirkungen z. T. geeignet sind, eine regelmäßige Einnahme durch den Patienten in Frage zu stellen.

Zu den häufigsten Begleiterscheinungen, die bei Beginn einer Lithiumbehandlung auftreten, gehören feinschlägiger Tremor der Finger, Polyurie, Polydipsie, Gewichtszunahme und Struma (Vacaflor 1975). Diese Symptome verschwinden häufig nach einigen Wochen, können aber auch bestehen bleiben. Der Fingertremor kann beruflich behindern oder sozial stören, der Verdacht, Alkoholiker zu sein, ist nahe. Eine Behandlung mit Betarezeptoren-Blockern kann Abhilfe bringen (Kirk 1973), wobei die Kontraindikationen zu beachten sind. Während Polyurie und Polydipsie eher harmlos sind, ist die Gewichtszunahme (Vandsborg 1975), die nicht eine Folge von Flüssigkeitsretention und besserer Gesundheit, sondern eine direkte Folge der Lithiumaufnahme ist, und für deren Ursachen es viele Hypothesen gibt (Peselow 1980), eine ernsthafte Hürde. Vor allem weibliche Personen sind geneigt, die Lithiumprophylaxe dann abzubrechen. Eine Abmagerungskur bereitet Schwierigkeiten, da sie nicht über eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr erfolgen darf, weil bei Natriummangel die Ausscheidungsfähigkeit der Niere für Lithium beeinträchtigt wird (Schou 1969), und die Lithiumserumspiegel schnell in den toxischen Bereich kommen würden.

Eine bei Lithiumprophylaxe auftretende Struma ist meist euthyreot, in seltenen Fällen hypothyreot und kann leicht behandelt werden (Berens 1975). Eine weitere schwerwiegende, da sozial.störende Nebenwirkung ist das Auftreten einer vorher nicht bestehenden

Psoriasis oder die Exacerbation einer bekannten Psoriasis (Skoven 1979). Dies erzwingt häufig den Abbruch der Prophylaxe, da sich die Erkrankung als therapieresistent erweist, solange Lithium nicht abgesetzt ist (Evans 1979). Das Absetzen einer Lithiumprophylaxe führt aber auch bei über einen längeren Zeitraum stabilisierten Patienten in einer Vielzahl von Fällen zum Wiederauftreten psychotischer Symptomatik (Lapierre 1980).

Von den organischen Veränderungen, die als Folge einer Lithiummedikation diskutiert werden, sind zwei zu nennen. So sind bei Lithiumgabe in der Schwangerschaft bei einem überdurchschnittlich hohen Prozentsatz der Neugeborenen Mißbildungen des Herzens und der grossen Gefäße beobachtet worden (Weinstein 1975).

Neben vielen physiologischen Auswirkungen führt eine chronische Lithiumbehandlung an der Niere bei manchen Patienten zu anatomischen Veränderungen in Form von interstitiellen und glomerulären Schäden (Myers 1980).

Diese anatomischen Veränderungen waren bei Serumspiegeln mit abwechselnd hohen und niedrigen Li^+ -Konzentrationen ($\approx$ Gabe von Li^+ 1 x täglich) geringfügiger als bei konstanten Li^+ -Serumspiegeln, wie sie durch Retard-Verabreichung erzielt werden (Plenge 1981).

Im Gegensatz dazu scheinen andere Nebenwirkungen, etwa der Tremor, durch Gabe von Retard-Tabletten und somit annähernd konstanten Serumspiegeln gemildert zu werden (Schou 1974).

Eine weitaus elegantere Lösung wäre es, wenn es eine Möglichkeit gäbe, das Lithium selektiv und bevorzugt an den Ort seiner Wirkung zu bringen. Es wird übereinstimmend angenommen, daß dieser Wirkort im Zentralnervensystem zu suchen ist (Mendels und Frazer 1972, 1973).

Befunde, die in Richtung einer bevorzugten Aufnahme von Lithium in den intrazellulären Raum weisen, wurden von Consbruch et al (1974) sowie Demisch et al (1978) veröffentlicht. Bei Verwendung

von Lithiumaspartat fand sich verglichen mit der Gabe von Lithiumchlorid eine beschleunigte Aufnahme von Lithium sowohl in die Erythrozyten als auch in das Gehirn von Versuchstieren. Eine derartige bevorzugte Aufnahme von Lithium in Erythrozyten konnte von Greil et al (1974) jedoch nicht bestätigt werden.

Bei der Bedeutung, die diesen sich zum Teil widersprechenden Ergebnissen im Hinblick auf die Nebenwirkungen und in der Folge auf die Durchführbarkeit der Lithiumprophylaxe zukommt, schien eine erneute Untersuchung angebracht. Ließen sich doch bei positivem Ergebnis evtl. die Kontraindikationen - Herz- und Nierenleiden, Krankheiten, die eine kochsalzarme Diät erfordern, hyperthyreote Struma, Morbus Addison sowie das erste Trimenon der Schwangerschaft (Schulte - Toelle 1977) - enger stellen.

Zu den folgenden Versuchen und Überlegungen vorweg einige Grundlagen.

1.3. Grundlagen

1.3.1. Lithium

Chemisch betrachtet gehört Lithium zur Gruppe der Alkalimetalle. Obwohl das chemische Verhalten aufgrund des einen Valenzelektrons dem Verhalten der anderen Elemente aus der ersten Hauptgruppe gleicht, zeigt Lithium auch einige Ähnlichkeiten mit den Elementen aus der benachbarten Hauptgruppe der Erdalkalimetalle und hier besonders mit Magnesium. Dies beruht zum Teil auf der Ähnlichkeit der Ionenradien (Li^+ 0,60 Å, Mg 0,65 Å). Weitere Abweichungen im Verhalten des Lithiums von dem der homologen Reihe sind vor allem durch die geringe Atomgröße und Ionengröße verursacht. Lithium besitzt die größte Hydratationsenthalpie der Alkalimetalle ($-\Delta H = 121 \text{ Kcal}$) was die relativ gute Löslichkeit in wässrigen Medien erklärt (Williams 1973). Der effektive Radius des hydratisierten Ions ist mit 3,4 Å sehr groß, in Lösung ist das hydratisierte Ion nicht so gut beweglich wie Na^+ und K^+ , und die Lipidlöslichkeit unter den Alkalimetallen ist am geringsten (Cotton-Wilkinson 1968).

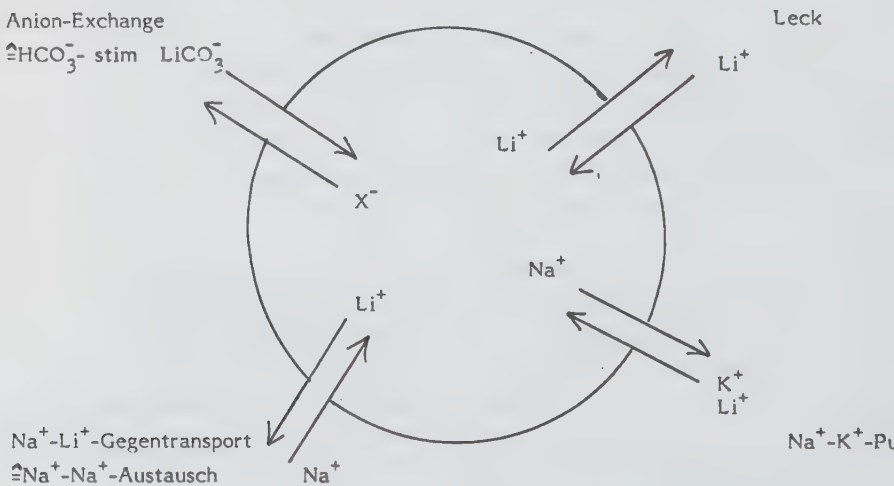
Oral aufgenommenes Lithiumsalz wird zu über 95 % resorbiert. Als Ort der Resorption fand sich bei Schafen das Duodenum und das Jejunum. Die Aufnahme ins Blut erfolgt wahrscheinlich passiv. Dort ist Lithium nicht an Plasmaproteine gebunden. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich durch die Niere (Schou 1957).

Die Tatsache, daß sich Lithium nicht in allen Geweben gleich stark und gleich schnell anreichert - die maximale Konzentration im Gehirn wird nach i. v. -Injektion erst nach 22 bis 26 Stunden erreicht - und daß Lithiumgradienten über Zellmembranen feststellbar sind, spricht gegen eine passive Diffusion und für differenziertere Verteilungsmechanismen (Anderson und Prockop 1975).

In der Folge war man bemüht, die Ursachen für die unterschiedliche Verteilung von Lithium in den Geweben zu ergründen. Da in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß die Konzentration von Lithium im Gehirn durch die Lithiumkonzentration in Erythrozyten besser wiedergegeben wird als durch die Plasmakonzentration (Frazer 1973), wurden für die Untersuchungen Erythrozyten als Modell benutzt. Sie bieten sich auch deswegen an, weil sie als Einzelzellen vorliegen und leicht zu handhaben sind.

1.3.2. Mechanismen der Lithiumaufnahme anhand des Erythrozytenmodells.

Bei dem Bemühen, die Ursachen für die interindividuell stark variierenden Lithiumquotienten zu finden - diesem Lithiumquotienten, der das Verhältnis der Lithiumkonzentration im Erythrozyten zur Lithiumkonzentration im Plasma beschreibt, wurde lange Zeit eine diagnostische und prognostische Bedeutung zugeschrieben, die aber nicht bestätigt werden konnte (Mendlewicz 1977) - wurden für die Erythrozytenmembran folgende Transportmöglichkeiten für Lithium gefunden :



abgewandelt nach Greil (1980)
und Pandey (1979)

1.) Der Na⁺ - Li⁺ - Gegentransport

Dieser Mechanismus ist für den Auswärtstransport des Lithiums aus dem Erythrozyten auch gegen einen Lithiumgradienten verantwortlich (Duhm 1976, Greil 1977) und nicht energieabhängig. Seine Affinität für Lithium ist groß verglichen mit Natrium (Duhm 1977a). Eine Hemmung dieses Systems ist mit Phloretin in einer Konzentration von 0,2 mMol möglich. (Duhm 1977a, Pandey 1976). Dieser Weg entspricht wahrscheinlich aufgrund seiner physiologischen Charak-

teristik dem Ouabain-insensitiven $\text{Na}^+ - \text{Na}^+$ - Austausch, über dessen biologische Bedeutung wenig bekannt ist (Duhm 1978). Aufgrund der für Lithium größeren Affinität zu diesem System kann je nach bestehendem Na^+ - Gradienten Lithium aus oder in die Zelle transportiert werden.

2.) Bicarbonat-induzierter Lithium-Transport entsprechend dem Li-Gradienten.

Hierbei handelt es sich um einen passiven Weg der Verteilung, der an die Gegenwart von Bicarbonat gebunden ist (Pandey 1978) und durch SITS (= 4-acetamido-4-isothiocyanostilben-2,2-disulphonat) in einer Konzentration von 0,2 mM gehemmt werden kann (Duhm 1977 b). Funder berichtet 1980, daß Lithium hierbei wahrscheinlich als negativ geladenes Ionenpaar Li CO_3^- über den Anionenaustauschmechanismus (Funder 1978) transportiert wird. In dieser Weise können Li^+ und Na^+ , nicht jedoch K^+ , Rb^+ und Cs^+ verteilt werden (Funder 1980). Ähnlich wie Bicarbonat können auch Maleat und Phthalat sowohl den Na^+ - und Li^+ - als auch den K^+ - Transport stimulieren (Becker 1978 b). Einwertige Anionen und zweiwertige Anionen, deren Ladungsabstand über 5 Å ist, sind ohne Wirkung (Duhm 1978).

Der Bicarbonat-induzierte Lithium-Transport ist unter physiologischen Bedingungen am Einwärtstransport von Lithium beteiligt; er hat jedoch auch Einfluß auf das $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransportsystem, da über den Bicarbonat-stimulierbaren Weg auch Natrium transportiert wird.

3.) Die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - Pumpe

Die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - Pumpe transportiert unter physiologischen Bedingungen K^+ von außen nach innen in die Zelle und Na^+ von innen nach außen. Sie benötigt ATP als Energiequelle und kann durch Ouabain (Strophanthin G) gehemmt werden. Unter in-vitro-Bedingungen kann über diesen Weg Lithium transportiert werden. Unter

physiologischen Bedingungen und bei therapeutischem Li-Plasma-Spiegel ist dieser Weg der Lithiumaufnahme jedoch zu über 90 % gehemmt (Duhm 1977 b, Greil 1977, Pandey 1978), sodaß er für die Aufrechterhaltung des Lithiumquotienten ohne Belang ist.

4.) Das "Lithium-Leck"

Hierbei fließt Lithium ähnlich wie beim Bicarbonat-stimulierbaren Transport entsprechend dem Konzentrationsgefälle nach innen oder außen. Dieser Weg kann teilweise durch Dipyridamol und Phloretin gehemmt werden (Duhm 1978). Zusammen mit dem Bicarbonat-stimulierbaren Weg ist das Leck unter klinischen Bedingungen für den Einwärtstransport des Lithium verantwortlich (Greil 1982).

1.3.3. Eignung des Erythrozyten als Modell

Primär hatte man sich des Erythrozytenmodells bedient, weil der Lithiumgehalt der Erythrozyten dem des Gehirns am besten entsprach. Szentistvanyi konnte dann 1979 für Nervenzellen einen dem im Erythrozyten gefundenen Na^+ - Li^+ -Gegentransport entsprechenden Transportweg finden.

An Hirnzellkulturen von Hühnerembryonen verkleinerte sich das Verhältnis von intra- zu extrazellulärem Lithium, wenn die Na^+ -Konzentration im Aussenmedium erhöht wurde.

Ouabain konnte diesen Mechanismus nicht beeinflussen, jedoch wurde eine phloretinsensitive Komponente bei niederen Na^+ -Konzentrationen festgestellt (Szentistvanyi 1979).

Diese Ergebnisse konnten an Neuroblastom-X-Gliomhybridzellkulturen bestätigt werden. Es wurde hier zusätzlich gefunden, daß Lithium über die Na^+ - K^+ -Pumpe in die Zelle transportiert werden kann. Außerdem gelangt Lithium über die Ionenströme bei Ausbildung des Aktionspotentials in die Nervenzellen. Der Auswärtstransport in ein Cholinmedium kann über ein zweites ouabainresistentes und bisher nicht genau bekanntes Transportsystem erfolgen (Reiser 1982).

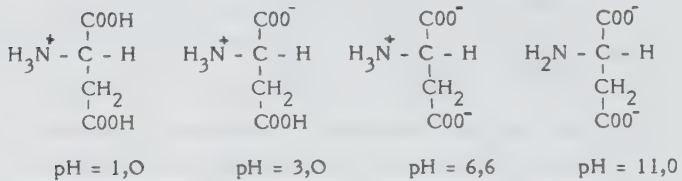
Wenngleich diese Ergebnisse dafür sprechen, daß es nicht unberechtigt war, den Erythrozyten als Modell für die Lithiumaufnahme zu benutzen, so stellt ein anderer Befund dies in Frage.

Wie an Ehrlich-ascites-Tumorzellen gezeigt wurde, kann Lithium an Stelle von Natrium im Cotransport mit neutralen Aminosäuren über das Aminosäuretransportsystem A in die Zellen aufgenommen werden. Dieses Transportsystem ist in nahezu allen Körperzellen vorhanden - im reifen Erythrozyten fehlt es (Christensen 1978).

1.3.4. Aspartat

1.3.4.1. Eigenschaften und Stoffwechsel

Die Asparaginsäure ist eine α -Aminodicarbonsäure; wie alle α -Aminosäuren ist sie eine schwache Säure. Im pH-Bereich von 6 - 8 sind beide Carboxylgruppen dissoziiert (Harper 1975).



Freie Asparaginsäure ist Bestandteil vieler Nahrungsmittel, außerdem ist sie ein Baustein von Proteinen (Stegink 1979). Die beiden Aminodicarbonsäuren Glutamat und Aspartat werden in einem aktiven mindestens z. T. Na^+ -abhängigen Transportsystem, das für die sauren Aminosäuren spezifisch ist und entgegen eines Konzentrationsgefälles dieser Aminosäuren transportieren kann, in die Mucosazelle aufgenommen (Gray 1971). Der Großteil der genannten Aminosäuren wird jedoch als Oligopeptid in die Mucosa aufgenommen und dort weiter hydrolysiert (Stegink 1976). In der Mucosa erfolgt eine Transaminierung des Aspartats mit Pyruvat zu Oxalacetat und Alanin (Wisemann 1968), sodaß im Pfortaderblut fast kein (Pardridge 1977 a) oder wenig Aspartat zu finden ist (Stegink 1976). Noch im Pfortaderblut befindliches Aspartat wird von einem Transportsystem mit einer K_m von 2,7 mM/l (Pardridge 1979) in die Leberzelle aufgenommen und dort vor allem in Glucose

und Lactat umgewandelt (Stegink 1976). Dabei ist die Transportkapazität der Leber sehr anpassungsfähig und steigt z. B. bei längerer Verabreichung einer proteinreichen Kost (Pardridge 1977 a). Insgesamt nimmt die Leber im Aminosäurestoffwechsel eine Pufferfunktion ein, die eine kontinuierliche Versorgung der Peripherie mit nötigen Aminosäuren gewährleistet und eine Überschreitung der Transportkapazität der Nierentubuli und somit einen Aminosäureverlust vermeidet.

Der Nüchternplasmaspiegel von Aspartat ist mit Werten zwischen 2 und 11 $\mu\text{M/l}$ (Soupart 1962) im Vergleich zu den anderen Aminosäuren sehr niedrig, was ein Hinweis auf eine vor allem intrazelluläre Funktion sein mag und nur einem Bruchteil der Transportkapazität in die Leberzelle entspricht.

Beträchtliche Mengen freien Aspartats und Glutamats finden sich hingegen in Leber und Gehirn (Stegink 1976), woraus auf die große Rolle beider Aminosäuren im Zellstoffwechsel geschlossen werden kann, z. B. in den Mitochondrien im Rahmen des Translocasesystems, nach Transaminierung zu Oxalacetat als Ausgangsstoff im Citronensäurecyclus sowie im Harnstoffcyclus (Harper 1975).

In neuerer Zeit wird Aspartat auch als Neurotransmitter diskutiert. Im Gehirn von Säugetieren gehört Aspartat mit 114 mg / 100 g Gewebe neben Glutamat zu den am meisten vorhandenen freien Aminosäuren. Im in-vitro-Versuch werden sowohl Aspartat als auch Glutamat in Scheiben von Hirnrinde schnell gebildet. Diese Synthese scheint in Nervenendigungen schneller vorstatten zu gehen als in den Zellkörpern.

In einem anderen Versuch konnte gezeigt werden, daß sowohl Synaptosomenpräparationen als auch Hirnscheiben insgesamt aus C^{14} - markierter Glucose Aspartat und Glutamat synthetisieren (Davidson 1976, Shank 1979). Die Hypothese, daß diese beiden Aminosäuren Neurotransmitterfunktion ausüben können, wurde von mehreren Autoren

erhärtet (Duggan 1973, Nadler 1976).

Nachdem Aspartat als Neurotransmitter allgemein anerkannt ist, stellt sich die Frage, inwieweit diese Funktion von außen beeinflusst werden kann.

1.3.4.2. Aspartat im ZNS und die Bluthirnschranke

Bei biologischer Denkweise ergibt es keinen Sinn, ein System der Erregungsübertragung zu installieren, das für äußere Störfaktoren leicht anfällig ist.

Die Tatsache, daß es sich bei der Erregersubstanz um einen relativ reichlich vorhandenen Stoff handelt, der eine zentrale Stellung im Zellstoffwechsel einnimmt, liegt einerseits aus Gründen der Bereitstellung des Überträgers und einer Garantie der Autarkie des Systems nahe. Andererseits verlangt dieser Umstand aber zwei verschiedene metabolische Pools der Überträgersubstanz, einen im Hintergrund und einen für die Übertragungsfunktion im speziellen. Das Vorhandensein mehrerer Pools gilt für Glutamat als gesichert (Davidson 1976) und müßte auch für Aspartat gefordert werden.

Eine weitere Voraussetzung für das Funktionieren einer Informationsübertragung ist die schnelle Entfernung der Überträgersubstanz vom Ort des Wirkens, der im Interzellulärraum an den Synapsen zu suchen ist. Die Entfernung des Transmitters erfolgt im Falle von Aspartat durch Wiederaufnahme in die Zelle, und tatsächlich konnten an Rückenmarksquerschnitten der Katze zwei Transportsysteme für Aspartat gefunden werden, von denen eines recht große Affinität zu Aspartat zeigt (Balcar 1973). Hierdurch wird eine Überflutung des Interzellulärraumes mit Aspartat verhindert.

Eine Abschirmung nach außen gegenüber dem Blutkreislauf erfolgt durch die Bluthirnschranke. Sie beruht auf einer besonderen Struktur der Endothelzellen in den Gehirnkapillaren und trennt den systemischen Extrazellulärraum vom Extrazellulärraum im Gehirn.

Für Glutamat schien die Bluthirnschranke lange Zeit undurchlässig (Harper 1975). Nachdem spezielle Carriersystem für basische und neutrale Aminosäuren schon länger bekannt waren (Richter 1971, Pardridge 1977 b), konnte ein derartiges System für saure Aminosäuren erst 1976 von Oldendorf und Szabo in Rattengehirnen nachgewiesen werden (Oldendorf 1976). Dabei handelt es sich um einen Carrier mit geringer Kapazität, aber hoher Affinität für Aspartat und Glutamat, der bei normalen Plasmaspiegeln schon gesättigt ist (Pardridge 1979).

Aus den Ergebnissen von Pratt (1976), daß der Nettofluß von Glutamat ins Gehirn $1,0 \text{ nM} / \text{min} / \text{g}$ sei und der von Drewes (1977) gefundenen Nettoeffluxrate von $6 \text{ nM} / \text{min} / \text{g}$ folgt, daß der Transport von Glutamat aus dem Gehirn fast siebenmal größer ist als der Einwärtstransport. Pardridge (1979) folgert daraus, daß der Gehalt an Glutamat im Extrazellulärraum des Gehirns über 1 mM liegen müßte, wenn man von einem symmetrisch wirksamen Carrier ausgeht. Dies sei jedoch für einen excitatorischen Neurotransmitter undenkbar und unter Berücksichtigung der CSF-Konzentration von Glutamat in Höhe von $10 \text{ } \mu\text{M}$ auch unwahrscheinlich. Pardridge schließt weiter, daß die Transportkapazität des Carriers auf der Hirnseite siebenmal größer sein muß als auf der Blutseite. Unter diesen Bedingungen wäre der Glutamat-Carrier ein aktives Effluxsystem aus dem Gehirn gegen ein Konzentrationsgefälle. Gleiches müßte für Aspartat gelten.

Wenn Glutamat und Aspartat im Gehirn eine Transmitterfunktion ausüben, wäre ein aktiver Efflux nur sinnvoll, um den Interzellulärraum im Gehirn von Überträgersubstanz freizuhalten.

1.3.4.3. Aspartat und Erythrozyt

Erythrozyten wurden wiederholt mit einem möglichen Aminosäuretransport zwischen Organen in Zusammenhang gebracht (Elwyn 1972). Voraussetzung dafür ist eine effektive Aufnahmemöglichkeit von Aminosäuren in den Erythrozyten, wie Winter dies für neutrale Aminosäuren finden konnte (Winter 1963). Eine Aufnahme von Glutamat und Aspartat wurde nicht festgestellt. Dies wird durch einen klinischen Versuch erhärtet. Bei Gabe einer eiweißreichen Diät konnte durch die zusätzliche Gabe von 34 mg Glutamat / kg Körpergewicht weder der Gehalt an Glutamat noch an Aspartat im Erythrozyten erhöht werden (Stegink 1979).

Ellory beschreibt für den Erythrozyten mindestens zwei Na^+ -abhängige Transportsysteme für Aminosäuren (Ellory 1980). Eines transportiert Glycin und ist Cl^- -abhängig. Das andere System ist stereospezifisch, weder durch basische noch saure Aminosäuren hemmbar und transportiert Cystein und Alanin.

Eine weitere Transportmöglichkeit in den Erythrozyten für kleine neutrale Aminosäuren wie Glycin, Serin und Cystein ist das Anionenaustauschsystem, das bereits in Zusammenhang mit dem HCO_3^- - stimulierbaren Li^+ -Transport beschrieben wurde. Eine Hemmung durch SITS ist möglich; Aspartat wird hier nicht transportiert (Young 1981).

1.4. Lithiumaspartat : bereits bekannte Befunde

Wie bereits angedeutet, gibt es über eine erwünschte intrazelluläre Anreicherung von Lithiumaspartat unterschiedliche Meinungen und Befunde.

Greil, Schnelle und Seibold (1974) konnten keine besondere Affinität des Li-Aspartats zum Intrazellulärraum finden.

Einer Gruppe von 5 gesunden Versuchspersonen wurde jeweils peroral zunächst eine äquimolare Menge von Li-Acetat und später Li-Aspartat verabreicht. Bei Gabe von Li-Acetat wurde die höchste Serumkonzentration nach 1 - 1 1/2 Stunden, die höchste Erythrozytenkonzentration erst nach 2 1/2 Stunden erreicht.

Bei Gabe von Li-Aspartat taucht Lithium erst nach 4 Stunden im Blut auf; die erreichten Li-Konzentrationen im Serum und Erythrozyten lagen bei 1/3 der mit Li-Acetat erreichten Konzentrationen. Während der Resorptions- und Exkretions-Phase verliefen die Konzentrationskurven nach Gabe von Li-Acetat, bzw. Li-Aspartat praktisch parallel. Vom verabreichten Li-Acetat wurden innerhalb 8 Tagen 90 % im Urin ausgeschieden, beim Li-Aspartat waren es jedoch nur 55 %. Auch bei Verlängerung der Urinsammelperiode auf 3 Wochen wurde der Anteil von 55 % nicht überschritten. Bei nahezu ausschließlicher renaler Ausscheidung wurde unvollständige Resorption angenommen.

Bei intravenöser Applikation deckten sich die Kinetik von Li-Acetat und Li-Aspartat sowohl bezüglich der Blut- und Erythrozytenkonzentrationen als auch in der Urinausscheidung.

Consbruch, Orth und Degkwitz (1974) berichten ebenfalls über die Verwendung von Li-Aspartat.

Nach klinischen Beobachtungen an 18 Patienten mit vorwiegend manischer Symptomatik bewirkte Li-Aspartat bei 50 % der üblichen

Dosis und 50 % des üblichen Serumspiegels bei 5 Patienten eine schnelle Besserung der Symptomatik. Die Nebenwirkungen waren gering.

In einem pharmakokinetischen Versuch an 8 gesunden Versuchspersonen zeigte der Li-Serumspiegelverlauf bei einmaliger Gabe von Li-Aspartat keinen wesentlichen Unterschied gegenüber der Gabe von Li-Acetat, Li-Carbonat ret., bzw. Li-Sulfat ret. Die Ausscheidung nach Gabe von Li-Aspartat war verzögert verglichen mit den anderen Salzen, wenn man vollständige Resorption annimmt.

Während der Durchführung der eigenen Versuche berichten Demisch, Gebhard und Bochnik (1978) über Tierversuche an Ratten sowie über Inkubationsversuche mit Li-Aspartat an menschlichen Erythrozyten.

Bei jeweils intraperitonealer Verabreichung von 2 mM/kg Körpergewicht Li-D /L-Aspartat stieg die Konzentration von Lithium im Gehirn und in den Erythrozyten langsamer als bei Gabe von LiCl. Die Eliminierung von Li aus dem Plasma, nicht jedoch aus der Leber, war bei Li-Aspartat verlangsamt.

Bei täglicher intraperitonealer Verabreichung von LiCl oder Li-D/L-Aspartat wurden im Gehirn nach 3 - 6 Tagen doppelt bis dreifach höhere Li-Konzentrationen bei den mit Li-Aspartat behandelten Ratten gegenüber den mit LiCl behandelten gefunden. Nach 10 Tagen wurden annähernd gleiche Konzentrationen im Gehirn erreicht. In Leber und Plasma zeigten die Konzentrationsverläufe keinen signifikanten Unterschied. In den Erythrozyten der Ratten konnten nach Li-Aspartat geringfügig höhere Konzentrationen gemessen werden.

Bei Inkubationsversuchen mit menschlichen Erythrozyten wurden in Gegenwart von D/L-Aspartat bis eine Stunde nach Inkubationsbeginn

niedrigere, während der darauf folgenden Zeit höhere intrazelluläre Li-Konzentrationen im Vergleich zur Anwesenheit von LiCl gemessen.

In Gegenwart von L-Aspartat konnte eine 50 %ige Aufnahmesteigerung von Li^+ erreicht werden; jedoch waren zu dieser Steigerung unter den Versuchsbedingungen Aspartatkonzentrationen $> 5 \times 10^{-4}$ molar notwendig.

1.5. Ziel der Arbeit

In Anbetracht dieser widersprüchlichen und zum Teil auch in sich nicht schlüssigen Befunde schien es bei der immensen Bedeutung, die eine etwaige bevorzugte intrazelluläre Anreicherung von als Aspartatsalz gegebenem Lithium für die Prophylaxe endogener phasischer Psychosen haben könnte, angebracht, diese Befunde anhand des Erythrozytenmodells zu überprüfen. Auch eine inzwischen stark erweiterte Kenntnis der Li-Aufnahmemechanismen in den Erythrozyten gebot es, eine mögliche Beschleunigung der Li-Aufnahme durch Aspartat unter Berücksichtigung der einzelnen Transportwege des Lithium zu untersuchen.

2. Methodik

Die Versuche wurden an menschlichen Erythrozyten durchgeführt.

2.1. Gewinnung und Aufbereitung der Erythrozyten

Die für die Untersuchungen benötigten Erythrozyten wurden zum allergrößten Teil aus Eigenblut des Untersuchers gewonnen und nur in sehr geringem Ausmaß von psychiatrisch gesunden Mitarbeitern des Labors.

Die Blutentnahme erfolgte aus den Venen der Ellenbeuge; das Blut wurde durch sofortige Zugabe von 100 U Heparin pro ml Blut ungerinnbar gemacht.

Die zellulären Bestandteile wurden durch 15minütiges Zentrifugieren bei 3000 g vom Plasma abgetrennt.

Der Plasma-Überstand und die auf der Blutsäule liegenden weißen Blutkörperchen wurden mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt und verworfen. Die Erythrozyten wurden zweimal in der etwa 5-fachen Menge einer plasmaisotonen Waschlösung bei Zimmertemperatur resuspendiert und durch vorsichtiges Drehen des Reagenzglases 1 Min. gespült. Die Zusammensetzung der Waschlösung war : 125 mM Cholinchlorid, 20 mM Trispuffer, 15 mM Glucose, 10 mM NaCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 und 15 ml 1 n HCl, der pH-Wert war 7,4 bei Zimmertemperatur.

Nach 10minütiger Zentrifugation wurde der Überstand jeweils abgesaugt.

Durch das zweimalige Waschen und die abschließende 20minütige Zentrifugation bei 3000 g konnten Plasmareste weitgehend entfernt werden und nach Absaugen des Überstandes waren die Erythrozyten für den jeweiligen Versuch bereit.

2.2. Inkubationssystem für die Li-Aufnahme

Die Zusammensetzung der Inkubationsmedien bei den einzelnen Untersuchungsreihen wird bei den jeweiligen Versuchen beschrieben.

Es handelt sich um plasmaitotone Lösungen; der pH-Wert wurde bei Versuchsbeginn mittels 0,1 n HCl auf 7,4 eingestellt. Der pH-Wert wurde während des Versuchsablaufs in stündlichen Abständen kontrolliert und mit 0,1 n NaOH auf den Ausgangswert korrigiert. Die gemessenen pH-Werte am Ende der Versuche lagen jeweils zwischen 7,2 und 7,4.

Die vorbereiteten Inkubationsmedien wurden auf 37° C vorgewärmt und der Versuch durch Vereinigung der Medien mit einer dem Hämatokrit von 10 % entsprechenden Erythrozytenmenge gestartet.

Die Ansätze wurden während der gesamten Versuchsdauer in einem Wasserbad von 37° C gehalten und in einem Schieberüttler mit 30 Hüben pro Min. vorsichtig bewegt. Zu den bei den einzelnen Versuchen angegebenen Zeiten wurden aus den inkubierten Erythrozytensuspensionen jeweils Proben von 1,5 ml entnommen, die wie unter 2.5. beschrieben aufgearbeitet wurden.

2.3. Inkubationssystem für die Li-Abgabe

Für die Untersuchung des Li-Transports aus den Zellen war es nötig, die Erythrozyten vorher mit Li^+ zu beladen.

In dem bereits beschriebenen Waschmedium wurden die Erythrozyten zweimal gewaschen und dann bei 37° C und pH 7,4 in einer Lösung aus 80 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 20 mM Trispuffer, 15 mM Glucose sowie 50 mM LiCl entsprechend einem Hämatokrit von 20 % suspendiert. Nach 90minütiger Inkubation wurden die jetzt mit Li^+ beladenen Erythrozyten zweimal in der 5-fachen Menge des im folgenden Versuch verwendeten Mediums gewaschen. Die so vorbereiteten Erythrozyten wurden dann unter den jeweiligen Bedingungen bei einem Hämatokrit von 10 % in die Testansätze inkubiert. Dieses Medium hatte die Zusammensetzung 126 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM Trispuffer, 15 mM Glucose, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , der pH-Wert war 7,4.

Nach 3, 6 und 24 Stunden wurden Proben entnommen, die ebenfalls wie unter 2.5. beschrieben weiterverarbeitet wurden.

2.4. Die einzelnen Transportwege der Lithiumaufnahme

Die Untersuchungen wurden unter verschiedenen Bedingungen und unterschiedlicher Ab- bzw. Anwesenheit der in 1.3.2. genannten Hemmstoffe des Li-Transports durchgeführt. Dadurch konnten die verschiedenen Anteile der Li-Aufnahme in den Erythrozyten erfaßt werden.

1.) Der Na-Li-Gegentransport ist durch Phloretin hemmbar. Dieser phloretinempfindliche Anteil ergibt sich aus der Differenz der Li-Aufnahme in Anwesenheit von Ouabain abzüglich der Li-Aufnahme in Gegenwart von Ouabain und Phloretin.

2.) Der Li-Transport über die Na-K-Pumpe ist durch Ouabain hemmbar. Der ouabainempfindliche Anteil der Li-Aufnahme ergibt sich aus der Differenz der Li-Aufnahme in Abwesenheit von Ouabain und Phloretin und derjenigen in Anwesenheit von Ouabain.

3.) Der Leck-Anteil ist unempfindlich gegenüber Ouabain und Phloretin und entspricht somit der Li-Aufnahme in Gegenwart dieser beiden Hemmstoffe.

In einem Teil der Versuche wurde beim Leck noch der Bicarbonat-stimulierbare Anteil des Lecks differenziert. Dieser kann durch SITS gehemmt werden und ergibt sich aus der Differenz der Li-Aufnahme in Gegenwart von Ouabain und der Li-Aufnahme in Anwesenheit von Ouabain und SITS.

Der phloretinhemmbare Anteil ergibt sich in diesen Versuchen aus der Differenz der Li-Aufnahme in Gegenwart von Ouabain und SITS und der Aufnahme in Gegenwart von Ouabain, SITS und Phloretin.

Das Rest-Leck, das durch Bicarbonat nicht mehr zu beeinflussen ist, entspricht der Li-Aufnahme in Gegenwart aller drei Hemmstoffe.

2.5. Elektrolytmessungen

Aus den Inkubationsgemischen wurden mit einer Pasteurpipette 1,5 ml entnommen und in einer Tischzentrifuge 2 Min. zentrifugiert. Vom Überstand wurden jeweils 50 µl abpipettiert und in 1 ml 6 %iger Butanollösung für evtl. Messungen im Medium aufgenommen. Der restliche Überstand wurde abgesaugt und verworfen. Die Erythrozyten wurden anschließend sofort im 10-fachen Volumen eines Li-freien Waschmediums gespült. Das Waschmedium wurde eiskühlt verwendet, um Stoffwechsel- und Membranprozesse zu unterbinden oder mindestens abzuschwächen. Es wurde noch einmal 2 Min. zentrifugiert und die Waschflüssigkeit abgesaugt.

Aus dem zurückbleibenden Erythrozytensediment wurden mit einer Blauband-Mikroglaspipette 50 µl Zellen entnommen und in 1 ml 6 %iges Butanol gegeben und durch kräftiges Schütteln hämolysiert.

Aus diesen Lösungen, die entweder 50 µl Medium oder 50 µl Erythrozyten enthielten, konnten die Li-Konzentrationen bestimmt werden.

Die Li-Gehalte wurden mit einem Atomabsorptionsphotometer der Fa. Perkin-Elmer bei einer Wellenlänge von 670,7 nm gemessen.

Die ermittelten Werte wurden auf mM/l Erythrozytensediment umgerechnet.

Um sicherzustellen, daß der Lithiumgehalt jeweils gleicher Erythrozytenmengen bestimmt wird, wurde der Hämoglobingehalt von jeweils 10 µl Erythrozytenhämolysat verglichen. Diese Messungen erfolgten mit der Hämoglobincyanidmethode anhand der **Test-**kombination der Fa. Böhringer.

3. Ergebnisse

3.1. Lithiumaufnahme

3.1.1. Netto-Aufnahme von Lithium in K^+ -freiem Medium

In einem Vorversuch wurde die Netto-Li-Aufnahme in Gegenwart mehrerer Substanzen untersucht, die alle in Zusammenhang mit einer Neurotransmitterfunktion gebracht werden. Es handelt sich dabei um D- und L-Aspartat, ein Racemat dieser Aminosäuren, Li-D/L-Aspartat, Glycin, Alanin und Li- γ -Hydroxybuttersäure. Im Kontrollansatz wurde NaCl zugegeben. Die Untersuchungen erfolgten in dem beschriebenen K^+ -freien Waschmedium. Die Konzentration der getesteten Substanzen im Suspensionsmedium betrug jeweils 1,79 mMol/l; die Konzentration von Li^+ war ebenfalls 1,79 mM.

Es wurde der Li-Gehalt in den Erythrozyten nach einer, zwei und drei Stunden gemessen.

Die Mittelwerte aus 4 Versuchen finden sich in Tab. 1.

Wie die Werte zeigen, ist kein wesentlicher Unterschied in der Li-Aufnahme festzustellen.

Abb. 1 zeigt eine graphische Darstellung der Li^+ -Aufnahme

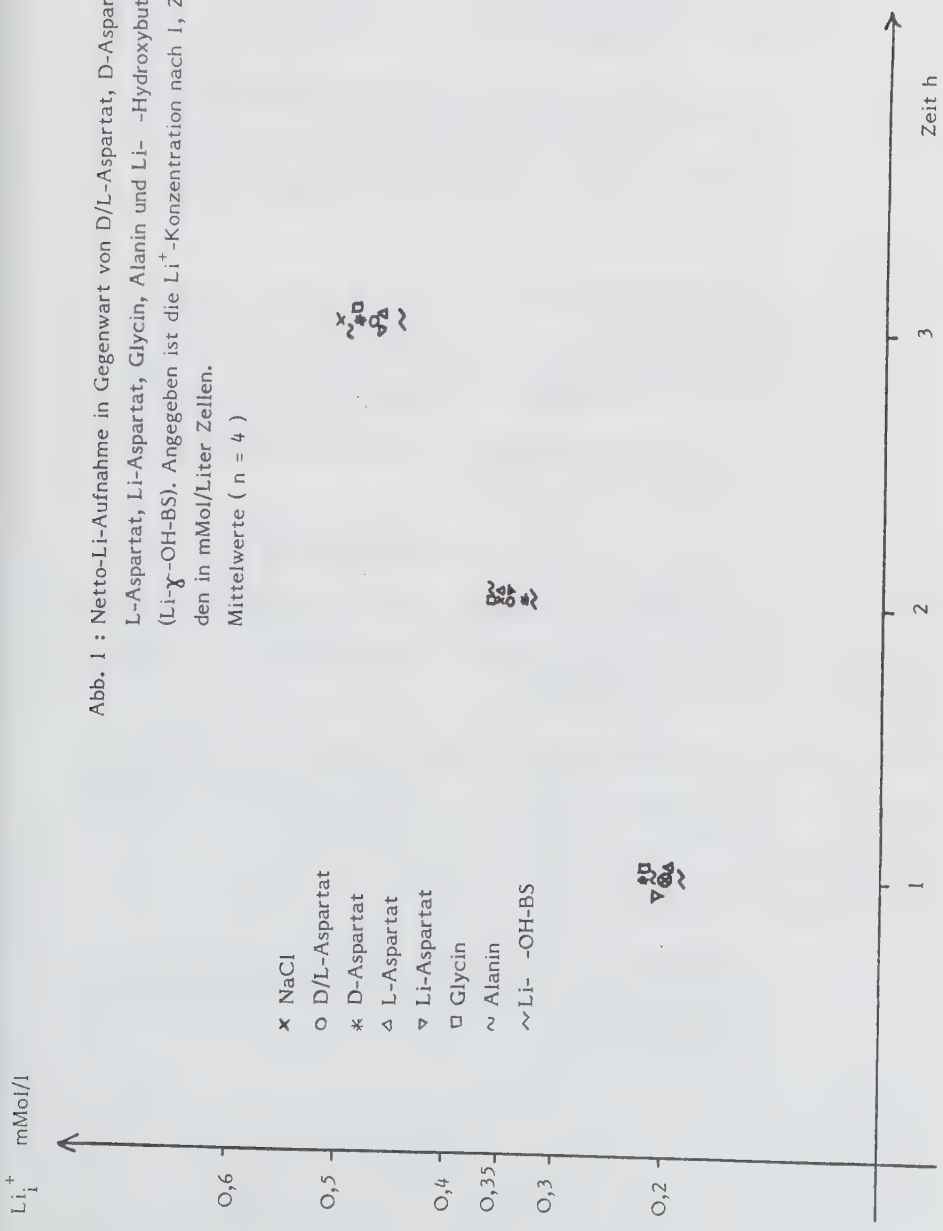
Tabelle 1 :

Netto-Li-Aufnahme in Gegenwart von D/L-Aspartat, D-Aspartat, Li-Aspartat, Li-Aspartat, Glycin, Alanin, Li- γ -Hydroxybuttersäure (Li- γ -OH-BS) :

Angegeben ist die Li⁺-Konzentration in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol/l Zellen. Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Testsubstrat	1 h mMol/l Zellen	2 h mMol/l Zellen	3 h mMol/l Zellen
NaCl	0,20 $\pm$ 0,019	0,352 $\pm$ 0,038	0,504 $\pm$ 0,028
D/L-Aspartat	0,20 $\pm$ 0,016	0,348 $\pm$ 0,019	0,472 $\pm$ 0,014
D-Aspartat	0,215 $\pm$ 0,019	0,329 $\pm$ 0,028	0,488 $\pm$ 0,08
L-Aspartat	0,197 $\pm$ 0,016	0,352 $\pm$ 0,019	0,466 $\pm$ 0,019
Li-Aspartat	0,202 $\pm$ 0,016	0,347 $\pm$ 0,009	0,466 $\pm$ 0,057
Glycin	0,216 $\pm$ 0,019	0,361 $\pm$ 0,019	0,488 $\pm$ 0,025
Alanin	0,209 $\pm$ 0,019	0,363 $\pm$ 0,016	0,495 $\pm$ 0,028
Li- γ -OH-BS	0,183 $\pm$ 0,019	0,324 $\pm$ 0,019	0,447 $\pm$ 0,057

Abb. 1 : Netto-Li-Aufnahme in Gegenwart von D/L-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat, Li-Aspartat, Glycin, Alanin und Li- γ -Hydroxybuttersäure (Li- γ -OH-BS). Angegeben ist die Li⁺-Konzentration nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol/Liter Zellen.
Mittelwerte (n = 4)



3.1.2. Aufnahme von Lithium in Gegenwart von D-, D/L- und L-Aspartat unter Berücksichtigung des Na^+ - Li^+ - Gegentransportsystems und der Na^+ - K^+ - Pumpe.

Die Li-Aufnahme in die Erythrozyten wurde in Gegenwart von D-, D/L- und L-Aspartat untersucht.

Als Medium wurde das K^+ -freie Waschmedium verwendet, die Konzentration der Aspartate und des Lithium wurden verdoppelt und betrugen jeweils 3,58 mMol .

Durch Zusatz von Phloretin, bzw. Phloretin + Ouabain konnten der Li-Transport über die Na-K-Pumpe und über das Na-Li-Gegentransportsystem untersucht werden. Die Konzentration von Ouabain und Phloretin im Inkubationsmedium waren jeweils 0,2 mMol/l.

Im Kontrollansatz wurde wiederum die entsprechende Menge NaCl anstelle des Aspartats eingesetzt.

Es wurden die Li-Konzentrationen in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden bestimmt.

Die Mittelwerte von 4 Versuchen aus den in den einzelnen Ansätzen ermittelten Li-Konzentrationen zu den angegebenen Zeiten sind in Tab. 2 wiedergegeben.

Aus den Werten der Tab. 2 können, wie unter 2.4. ausgeführt, die auf die einzelnen Transportwege entfallenden Anteile des Li-Transports nach 1, 2 und 3 Stunden errechnet werden.

Diese sind in Tab. 3 wiedergegeben.

Die Abbildungen 2, 3 und 4 zeigen einen graphischen Vergleich der jeweiligen Transportraten der einzelnen Transportwege zu den Entnahmezeiten.

Tabelle 2 :

Lithiumaufnahme in Gegenwart von D-Aspartat, L-Aspartat, D/L-Aspartat und den Transporthemmern Ouabain (O) und Phloretin (P) .

Kontrolle in Gegenwart von NaCl.

Angegeben ist die Li-Konzentration in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol/l Zellen. Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

	1 h mMol/l Zellen	2 h mMol/l Zellen	3 h mMol/Zellen
NaCL	0,338 $\pm$ 0,016	0,578 $\pm$ 0,031	0,764 $\pm$ 0,03
+ Ouabain	0,176 $\pm$ 0,11	0,26 $\pm$ 0,01	0,361 $\pm$ 0,02
+ O + P	0,078 $\pm$ 0,005	0,123 $\pm$ 0,013	0,18 $\pm$ 0,013
D-Asp.	0,345 $\pm$ 0,021	0,583 $\pm$ 0,03	0,747 $\pm$ 0,05
+ O	0,195 $\pm$ 0,012	0,326 $\pm$ 0,021	0,409 $\pm$ 0,02
+ O + P	0,085 $\pm$ 0,016	0,138 $\pm$ 0,016	0,188 $\pm$ 0,014
L-Asp.	0,340 $\pm$ 0,008	0,568 $\pm$ 0,031	0,747 $\pm$ 0,04
+ O	0,174 $\pm$ 0,02	0,283 $\pm$ 0,019	0,376 $\pm$ 0,05
+ O + P	0,078 $\pm$ 0,014	0,128 $\pm$ 0,018	0,178 $\pm$ 0,02
D/L-Asp.	0,343 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,042	0,757 $\pm$ 0,036
+ O	0,188 $\pm$ 0,035	0,306 $\pm$ 0,025	0,387 $\pm$ 0,036
+O + P	0,078 $\pm$ 0,019	0,138 $\pm$ 0,016	0,185 $\pm$ 0,016

Tabelle 3 :

Lithiumaufnahme in Gegenwart von D-Aspartat, L-Aspartat, D/L-Aspartat über die Transportmechanismen $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Pumpe}$, $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{Gegentransport}$ und Leck.

Kontrolle in Gegenwart von NaCl

Angegeben sind die Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol/l Zellen. Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Nach 1 h

	Gesamt	$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Pumpe}$	$\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{Gegen}$	Leck
NaCl	0,338 $\pm$ 0,016	0,161 $\pm$ 0,017	0,097 $\pm$ 0,01	0,078 $\pm$ 0,005
D-Asp.	0,344 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,02	0,109 $\pm$ 0,004	0,085 $\pm$ 0,01
L-Asp.	0,340 $\pm$ 0,08	0,166 $\pm$ 0,002	0,095 $\pm$ 0,013	0,078 $\pm$ 0,014
D/L-Asp.	0,342 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,016	0,109 $\pm$ 0,01	0,078 $\pm$ 0,019

Nach 2 h

	Gesamt	$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Pumpe}$	$\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{Gegen}$	Leck
NaCl	0,578 $\pm$ 0,031	0,29 $\pm$ 0,037	0,157 $\pm$ 0,011	0,123 $\pm$ 0,013
D-Asp.	0,583 $\pm$ 0,03	0,257 $\pm$ 0,019	0,188 $\pm$ 0,008	0,138 $\pm$ 0,016
L-Asp.	0,569 $\pm$ 0,03	0,333 $\pm$ 0,045	0,154 $\pm$ 0,008	0,128 $\pm$ 0,018
D/L-Asp.	0,59 $\pm$ 0,042	0,26 $\pm$ 0,019	0,169 $\pm$ 0,016	0,138 $\pm$ 0,016

Nach 3 h

	Gesamt	$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Pumpe}$	$\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{Gegen}$	Leck
NaCl	0,764 $\pm$ 0,03	0,402 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,013
D-Asp.	0,747 $\pm$ 0,059	0,338 $\pm$ 0,044	0,221 $\pm$ 0,008	0,188 $\pm$ 0,014
L-Asp.	0,747 $\pm$ 0,04	0,395 $\pm$ 0,044	0,197 $\pm$ 0,03	0,178 $\pm$ 0,019
D/L-Asp.	0,757 $\pm$ 0,039	0,369 $\pm$ 0,05	0,202 $\pm$ 0,02	0,185 $\pm$ 0,016

Abb. 2, 3, 4 : Graphischer Vergleich der Lithiumaufnahme insgesamt über die Na^+ - K^+ -Pumpe, über den Na^+ - Li^+ -Gegentransport und über das Leck im Kontrollansatz und in Gegenwart von D-Aspartat, L-Aspartat sowie D/L-Aspartat.

Angegeben sind die Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol/Liter Zellen.

Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Abb. 2 : nach 1 h

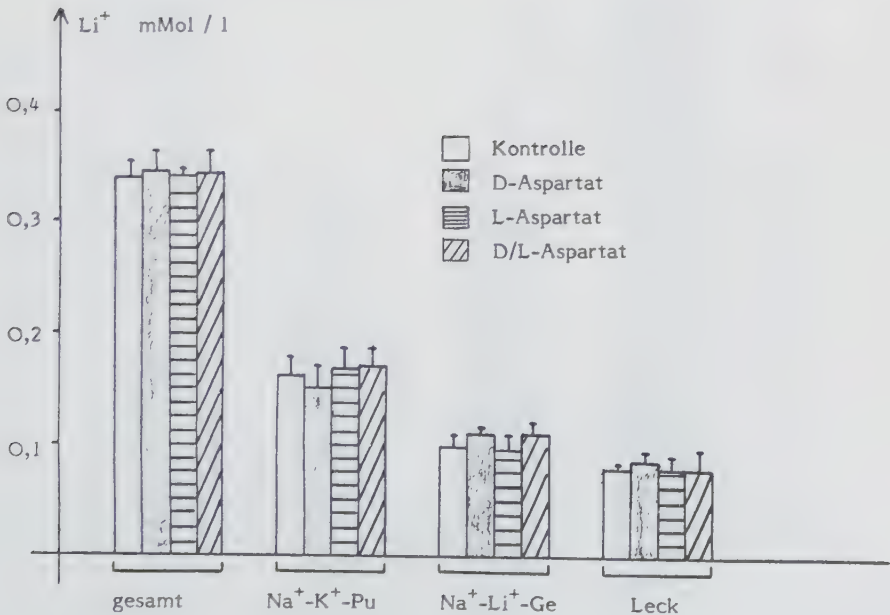


Abb. 3 : nach 2 h

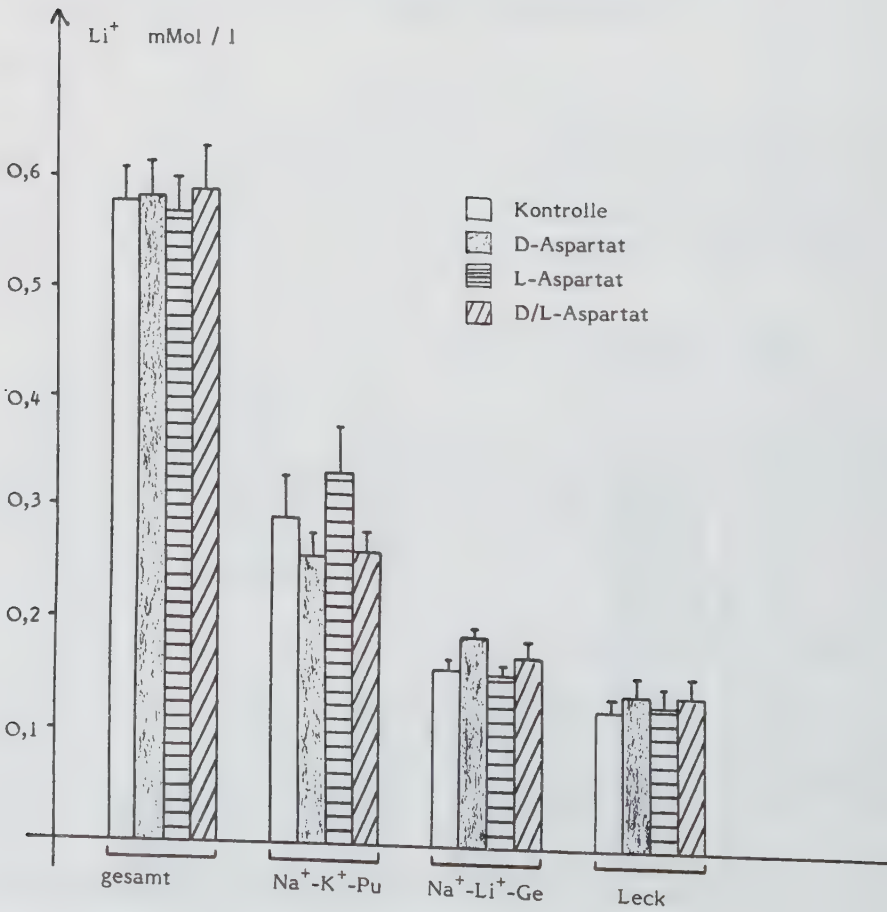
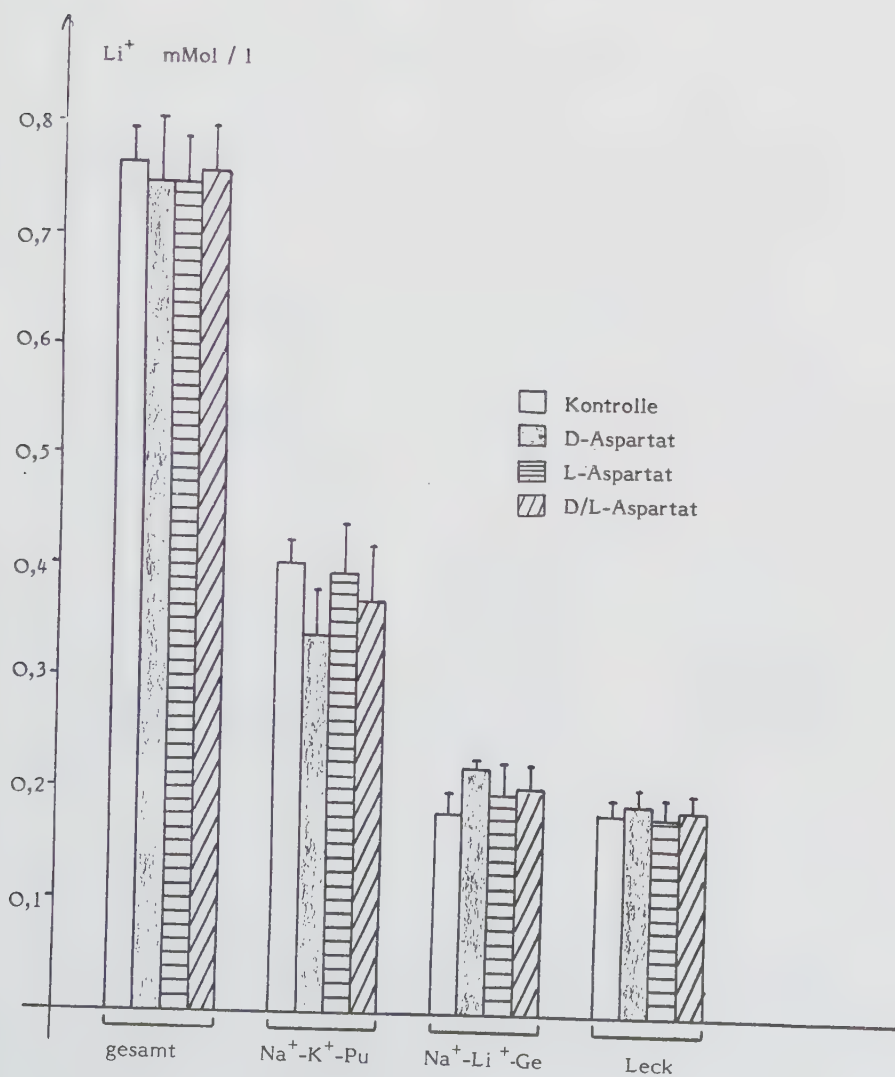


Abb. 4 : nach 3 h



In Tab. 4 sind die Transportraten der Na-K-Pumpe, des Na-Li-Gegentransports und des Lecks in Prozent der Gesamtaufnahme angegeben. Die Standardabweichung ist in Prozent der Abweichung vom jeweiligen Transportweg berechnet.

Tabelle 4 :

Prozentualer Anteil der einzelnen Transportmechanismen an der Li-Gesamtaufnahme. SD in % des jeweiligen Transportweges.

Nach 1 h

	$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe	$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentr.	Leck
NaCl	$47,6 \pm 10,5$	$28,7 \pm 10,3$	$23,1 \pm 6$
D-Asp.	$43,6 \pm 13,3$	$31,7 \pm 3,6$	$24,7 \pm 11,7$
L-Asp.	$48,8 \pm 1,2$	$27,9 \pm 13,6$	$22,9 \pm 17,9$
D/L-Asp.	$49,7 \pm 9,4$	$31,9 \pm 9,1$	$22,8 \pm 24 \%$

Nach 2 h

	$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe	$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentr.	Leck
NaCl	$50,1 \pm 12,0$	$27,2 \pm 7,0$	$21,3 \pm 10,5$
D-Asp.	$44,1 \pm 7,4$	$32,2 \pm 3,6$	$23,7 \pm 11,6$
L-Asp.	$58,5 \pm 13,0$	$27,1 \pm 5,5$	$24,3 \pm 14$
D/L-Asp.	$44,1 \pm 7,3$	$25,6 \pm 9,5$	$23,4 \pm 11,6$

Nach 3 h

	$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe	$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentr.	Leck
NaCl	$52,6 \pm 4,9$	$23,6 \pm 11,1$	$23,6 \pm 7,2$
D-Asp.	$45,0 \pm 13$	$29,6 \pm 3,6$	$25,2 \pm 7,4$
L-Asp.	$52,9 \pm 11,0$	$26,4 \pm 15 \%$	$23,8 \pm 10,7$
D/L-Asp.	$48,7 \pm 13,5$	$26,7 \pm 9,9$	$24,4 \pm 8,6$

3.1.3. Lithiumaufnahme in Gegenwart von D-, D/L- und L-Aspartat
unter besonderer Berücksichtigung des HCO_3^- -stimulierbaren
Transportwegs.

Ziel der folgenden Versuchsreihe war es, einen möglichen Einfluß der verschiedenen Aspartate bei unphysiologisch hohen Konzentrationen zu überprüfen.

Außerdem sollte ausgeschlossen werden, daß Li-Aspartat über das Anionenaustauschsystem, über das auch der HCO_3^- -stimulierbare Weg der Li^+ -Aufnahme abläuft, transportiert wird. Zum Vergleich wurde deshalb das strukturverwandte Maleat in die Versuchsreihe eingeführt, von dem eine Beschleunigung der Li^+ -Aufnahme über das HCO_3^- -stimulierbare System bekannt ist.

Die Konzentration der Aspartate und der Maleinsäure in den verschiedenen Ansätzen war jeweils 100 mMol/l. Im Aspartatmedium befanden sich außerdem 100 mMol KOH, 40 mMol KCl, 20 mMol Trispuffer, 10 mMol Glucose, 1 mMol CaCl_2 , 1 mMol MgCl_2 . Im Maleatmedium waren 180 mMol KOH, 20 mMol Trispuffer, 10 mMol Glucose, 1 mMol CaCl_2 , 1 mMol MgCl_2 . Im Kontrollmedium waren 140 mMol KCl, 20 mMol Trispuffer, 10 mMol Glucose, 1 mMol CaCl_2 , 1 mMol MgCl_2 .

Die pH-Werte wurden mit 1 n HCl auf 7,4 eingestellt. Die Li-Konzentration betrug 3,6 mMol/l.

Durch das Hinzufügen der Hemmstoffe Ouabain, Phloretin und SITS in Verschiedenen Kombinationen können, wie in 2.4. aufgeführt, der Anteil der HCO_3^- -stimulierbaren Li^+ -Aufnahme und des Na^+ - Li^+ -Gegentransports bestimmt werden. Die Konzentrationen der Hemmstoffe waren jeweils 0,2 mMol /l.

Nach 1, 2 und 3 Stunden wurden jeweils Proben entnommen und die Li^+ -Konzentrationen bestimmt.

Die Durchschnittswerte aus 4 Bestimmungen sind in Tab. 5 wiedergegeben.

Tabelle 5 :

Lithiumaufnahme in Gegenwart von D/L - Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat sowie Maleat in Anwesenheit der Transporthemmstoffe Ouabain (O), Phloretin (P) und SITS (S).

Kontrolle in Gegenwart von KCl.

Angegeben ist die Li^+ -Konzentration in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol / l Zellen.

Mittelwerte $\pm$ SD ($n = 4$)

		1 h	2 h	3 h
KCl +	O	$0,16 \pm 0,004$	$0,27 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$
	OS	$0,13 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,03$
	OSP	$0,06 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,02$
D/L-Asp.	O	$0,12 \pm 0,005$	$0,2 \pm 0$	$0,26 \pm 0,02$
	OS	$0,11 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,004$	$0,29 \pm 0,004$
	OSP	$0,06 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$
D-Asp.	O	$0,13 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$
	OS	$0,12 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$
	OSP	$0,06 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,04$
L-Asp.	O	$0,14 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,03$
	OS	$0,13 \pm 0,008$	$0,20 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,01$
	OSP	$0,06 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$
Maleat	O	$0,32 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,03$
	OS	$0,14 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,02$
	OSP	$0,07 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$

In jedem Versuch wurden die auf jeden Transportweg entfallenden Li^+ -Konzentrationen bestimmt. Die Mittelwerte für den HCO_3^- -stimulierbaren Transport, den phloretinhemmbaren Transport und das restliche Leck sind in Tab. 6 zu finden.

Aus der Übersicht ist zu entnehmen, daß eine Li^+ -Aufnahme mittels des HCO_3^- -stimulierbaren Transportweges nur in Gegenwart von Maleinsäure erfolgt. In Gegenwart aller Aspartate ist keine Li^+ -Aufnahme auf diesem Weg festzustellen.

Bei der Li^+ -Aufnahme über den Na^+ - Li^+ -Gegentransportmechanismus stimmen die Aufnahmeraten in den einzelnen Versuchsansätzen im Rahmen der Standardabweichungen überein.

Verglichen mit den Ergebnissen von 3.1.2. scheint die Aufnahme über das phloretinhemmbare Transportsystem in Gegenwart höherer Aspartatkonzentrationen zu allen drei Entnahmezeiten vermindert zu sein.

Die Li^+ -Aufnahmen über das Leck unterscheiden sich nicht wesentlich und stimmen im Rahmen der Standardabweichungen mit den Ergebnissen von 3.1.2. überein.

Eine vergleichende graphische Darstellung der über die einzelnen Transportmechanismen transportierten Li^+ -Mengen zeigen die Abbildungen 5, 6 und 7.

Tabelle 6 :

Lithiumtransport in Gegenwart von D/L-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat und Maleat über den HCO_3^- -stimulierbaren Weg, den Na^+ - Li^+ -Gegentransport und das Leck.

Kontrolle in Gegenwart von KCl.

Angegeben ist jeweils die Li^+ -Konzentration in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol l^{-1} Zellen

Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Nach 1 Stunde

	HCO_3^- -stimul. T.	Na^+ - Li^+ -Gegentr.	Leck
KCl	0,026 $\pm$ 0,02	0,085 $\pm$ 0,008	0,06 $\pm$ 0,01
D/L-Asp.	0,005 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,014	0,06 $\pm$ 0,01
D-Asp.	0,01 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,007	0,06 $\pm$ 0,01
L-Asp.	0,01 $\pm$ 0,02	0,061 $\pm$ 0,004	0,06 $\pm$ 0,01
Maleat	0,18 $\pm$ 0,03	0,069 $\pm$ 0,008	0,07 $\pm$ 0,02

Nach 2 Stunden

	HCO_3^- -stimul. T.	Na^+ - Li^+ -Gegentr.	Leck
KCl	0,03 $\pm$ 0,04	0,133 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,01
D/L-Asp.	—	0,11 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,01
D-Asp.	0,01 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,02
L-Asp.	0,01 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,02
Maleat	0,33 $\pm$ 0,004	0,109 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,02

Nach 3 Stunden

	HCO_3^- -stimul. T.	Na^+ - Li^+ -Gegentr.	Leck
KCl	0,04 $\pm$ 0,03	0,169 $\pm$ 0,033	0,15 $\pm$ 0,02
D/L-Asp.	—	0,152 $\pm$ 0,009	0,14 $\pm$ 0,01
D-Asp.	0,01 $\pm$ 0,01	0,116 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,04
L-Asp.	0,02 $\pm$ 0,03	0,121 $\pm$ 0,019	0,16 $\pm$ 0,01
Maleat	0,45 $\pm$ 0,05	0,138 $\pm$ 0,021	0,16 $\pm$ 0,02

Abb. 5, 6, 7 : Graphischer Vergleich der Lithiumaufnahme über den HCO_3^- -stimulierbaren Weg, den $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport und über das Leck im Kontrollansatz und in Gegenwart von D/L-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat sowie Maleat.

Angegeben sind die Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten nach 1, 2 und 3 Stunden in mMol/Liter Zellen.

Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Abb. 5 : nach 1 h

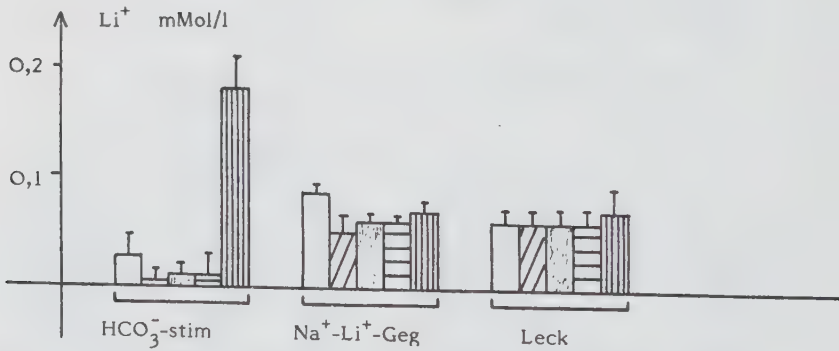


Abb. 6 : nach 2 h

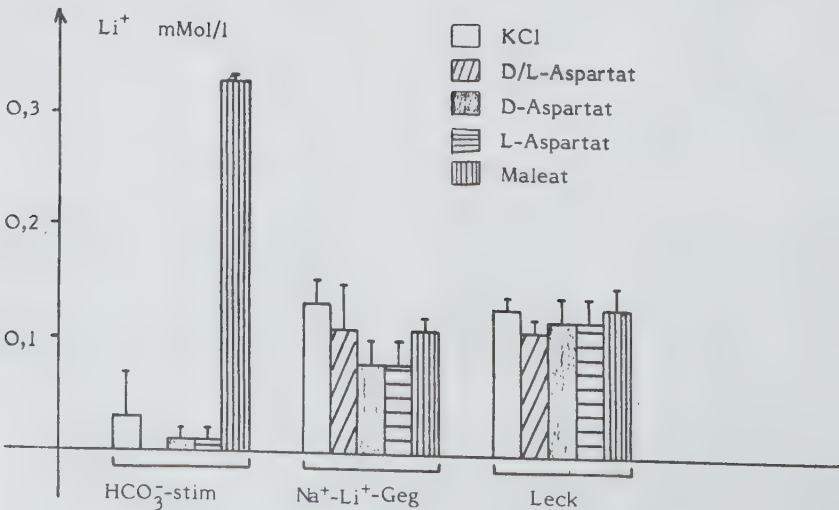
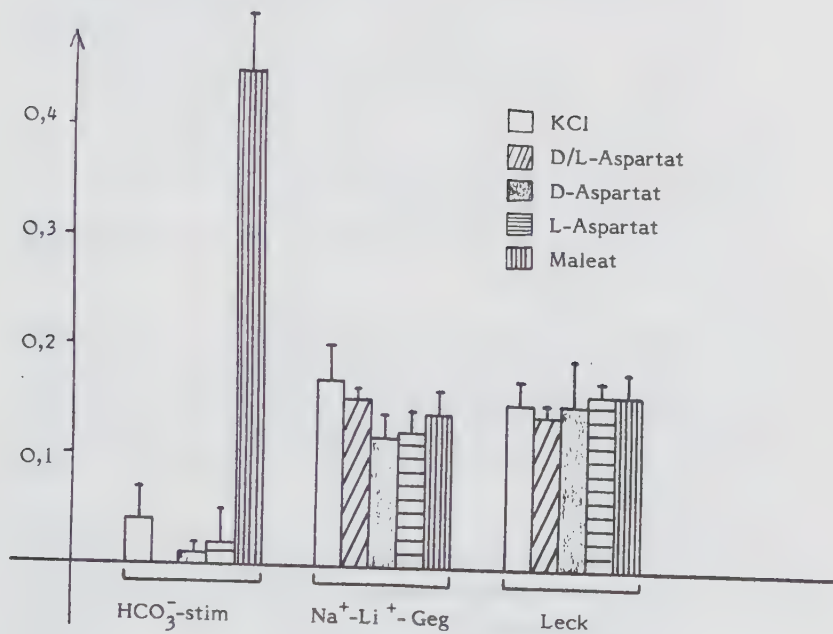


Abb. 7 : nach 3 h

Li^+ mMol/l



3.2. Lithiumabgabe unter Berücksichtigung der einzelnen Transportwege.

Die wie in 2.3. beschriebenen vorbeladenen Erythrozyten wurden in einem weitgehend physiologischen Medium (siehe ebenfalls 2.3.) inkubiert. Dem Medium wurden jeweils 3,58 mMol/l NaCl, D-Aspartat, D/L-Aspartat, L-Aspartat sowie Maleinsäure zugefügt. Die Li^+ -Konzentration im Medium war 1,79 mMol/l. Wiederum wurden in unterschiedlicher Anordnung Phloretin und SITS in einer Konzentration von 0,2 mMol/l zugegeben. Auf die Zugabe von Ouabain konnte verzichtet werden, weil unter den gegebenen Bedingungen der Li^+ -Transport über die Na^+-K^+ -Pumpe weitestgehend gehemmt ist.

Es wurden jeweils ein Ausgangswert bestimmt und Proben nach 3, 6 und 24 Stunden entnommen.

Die Mittelwerte der dabei gemessenen Li^+ -Konzentrationen sind in Tab. 7 wiedergegeben.

Unter den vorgegebenen Bedingungen wurden in den ersten 3 Stunden durchschnittlich etwa 30 % des intrazellulären Lithiums abgegeben; nach 6 Stunden waren es 47 % und nach 24 Stunden 68 %.

Eine graphische Darstellung der Netto- Li^+ -Abgabe findet sich in Abb. 8.

Aus jedem einzelnen Versuch wurde, wie in 2.4. beschrieben, die auf dem phloretinhemmbaren Transport und den HCO_3^- -stimulierbaren Transport entfallende Transportrate errechnet und aus 4 Versuchen die Mittelwerte gebildet.

Die Leck-Werte ergaben sich aus der jeweiligen Differenz der Li^+ -Konzentrationen in den Erythrozyten zu Beginn des Versuchs und der Li^+ -Konzentration in den Erythrozyten in Gegenwart von Phloretin und SITS zu den jeweiligen Zeiten.

Die auf die einzelnen Transportwege entfallenden Transportraten finden sich in Tab. 8.

Tabelle 7 :

Lithiumabgabe aus vorbeladenen Erythrozyten in Gegenwart von D/L-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat, Maleat in Anwesenheit der Transporthemmer Phloretin (P) und SITS (S)

Kontrolle in Gegenwart von NaCl

Angegeben sind die Li^+ -Konzentrationen in den Erythrozyten zu Beginn der Inkubation sowie nach 3, 6 und 24 Stunden in mMol / l Zellen.

Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

	Li^+ 0	Li^+ 3 h	Li^+ 6 h	Li^+ 24 h
NaCl	1,657 $\pm$	1,16 $\pm$ 0,08	0,95 $\pm$ 0,08	0,56 $\pm$ 0,013
+ P	0,035	1,47 $\pm$ 0,06	1,397 $\pm$ 0,02	1,04 $\pm$ 0
+PS		1,50 $\pm$ 0,02	1,41 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,16
D/L-Asp.		1,17 $\pm$ 0,03	0,88 $\pm$ 0,016	0,57 $\pm$ 0,03
+ P		1,50 $\pm$ 0,08	1,385 $\pm$ 0,02	1,05 $\pm$ 0,026
+PS		1,56 $\pm$ 0,04	1,409 $\pm$ 0,02	0,947 $\pm$ 0,016
D-Asp.		1,183 $\pm$ 0,038	0,88 $\pm$ 0,016	0,533 $\pm$ 0,04
+ P		1,54 $\pm$ 0,05	1,39 $\pm$ 0,02	1,03 $\pm$ 0,11
+ PS		1,53 $\pm$ 0,036	1,42 $\pm$ 0,01	1,07 $\pm$ 0,11
L-Asp.		1,157 $\pm$ 0,04	0,885 $\pm$ 0,016	0,514 $\pm$ 0,12
+ P		1,5 $\pm$ 0,021	1,326 $\pm$ 0,04	-----
+ PS		1,497 $\pm$ 0,016	1,39 $\pm$ 0,024	1,14 $\pm$ 0,13
Maleat		1,154 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,03	-----
+ P		1,50 $\pm$ 0,04	1,396 $\pm$ 0,046	0,87 $\pm$ 0,013
+ PS		1,564 $\pm$ 0,02	1,414 $\pm$ 0,05	0,84 $\pm$ 0,013

Abb. 8 : Nettolithiumabgabe aus vorbeladenen Erythrozyten. Angegeben sind die Lithiumkonzentrationen in den Erythrozyten in Gegenwart von NaCl, D/l-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat und Maleat nach 3, 6 und 24 Stunden

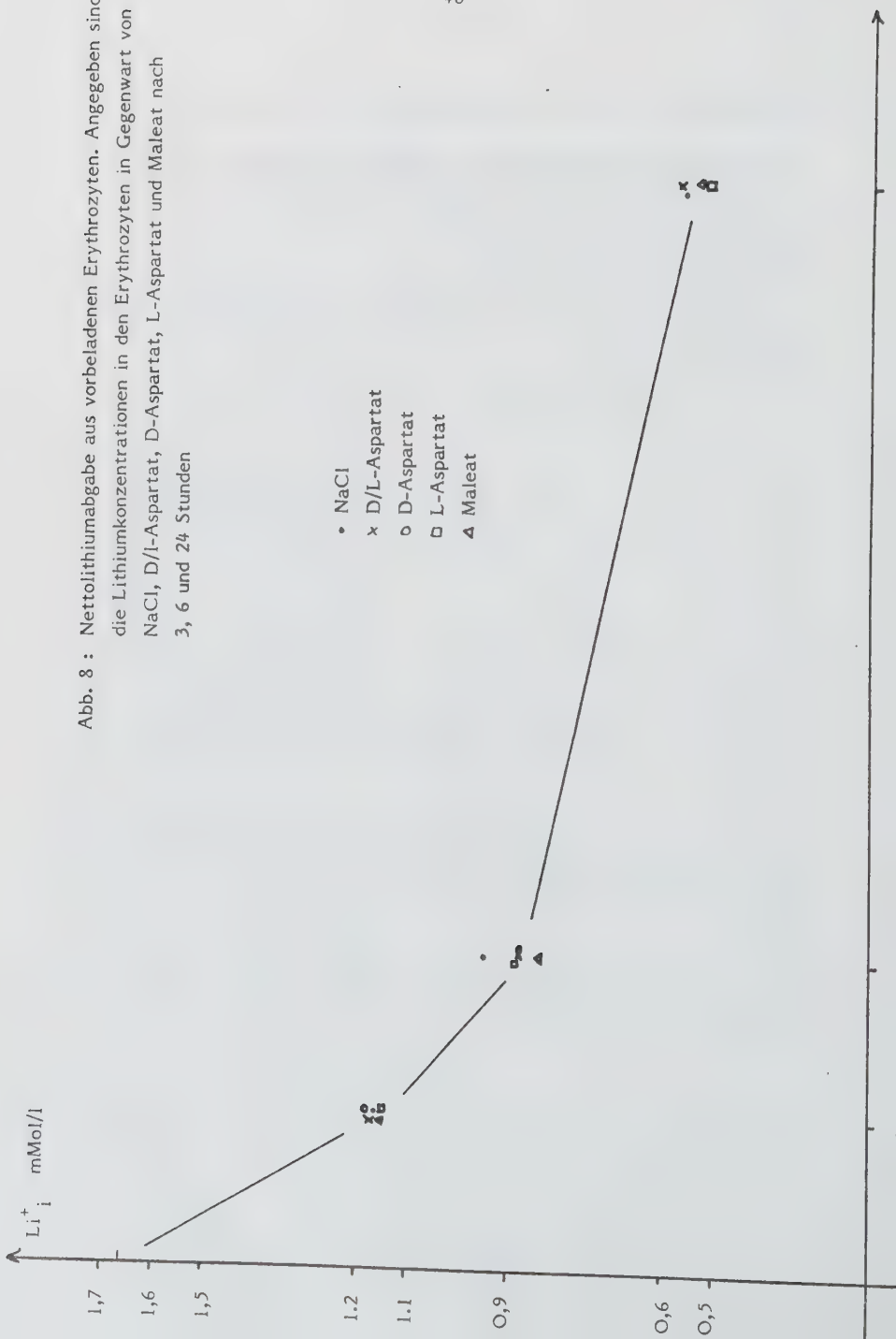


Tabelle 8 :

Lithiumabgabe über den HCO_3^- -stimulierbaren Weg, den Na^+ - Li^+ -Gegentransport und das Leck aus unbeladenen Erythrozyten.

Angegeben sind die nach 3, 6 und 24 h abgegebenen Li^+ -Konzentrationen in mMol/l Zellen.

Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Nach 3 Std.	HCO_3^- -stim.	Na^+ - Li^+ -Gegentr. Phloretinhemmbar	R-Leck
NaCl	0,03 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,02
D/L-Asp.	0,03 $\pm$ 0,07	0,32 $\pm$ 0,06	0,12 $\pm$ 0,02
D-Asp.	0,01 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,03
L-Asp.	0,01 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,02	0,159 $\pm$ 0,04
Maleat	0,06 $\pm$ 0,03	0,35 $\pm$ 0,05	0,10 $\pm$ 0,01
Nach 6 Std.	HCO_3^- -stim.	Na^+ - Li^+ -Gegentr.	R-Leck
NaCl	0,0257 $\pm$ 0,008	0,5 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,03
D/L-Asp.	0,03 $\pm$ 0,03	0,5 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,03
D-Asp.	0,04 $\pm$ 0,02	0,5 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,03
L-Asp.	0,06 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,04
Maleat	0,04 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,05
Nach 24 Std.	HCO_3^- -stim.	Na^+ - Li^+ -Gegentr.	R-Leck
NaCl	-----	0,46 $\pm$ 0	0,66 $\pm$ 0,03
D/L-Asp.	-----	0,48 $\pm$	0,71 $\pm$ 0,02
D-Asp.	0,04 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$	0,58 $\pm$ 0,14
L-Asp.	-----	-----	0,5 $\pm$ 0,02
Maleat	0,03 $\pm$	-----	0,825 $\pm$ 0,05

Zu den 24 Stunden-Mittelwerten ist anzumerken, daß diese sich z. T. nur aus 2-3 Einzelwerten errechnen. Der Grund hierfür ist, daß es in einigen Ansätzen nach 24 Stunden zu einer Hämolyse der Erythrozyten in unterschiedlichem Ausmaß gekommen war, sodaß diese Ansätze nicht mehr für Messungen brauchbar waren.

Ein graphischer Vergleich der auf den einzelnen Wegen transportierten Li^+ -Konzentrationen nach 3 und 6 Stunden findet sich in den Abb. 9 und 10.

Ein Vergleich der in Tab. 8 wiedergegebenen Werte zeigt, daß sich das Verhalten der Erythrozyten- Li^+ -Konzentrationen, soweit sie durch den HCO_3^- -stimulierbaren Transportweg bzw. den Na^+ - Li^+ -Gegentransport bestimmt sind, in den einzelnen Versuchsansätzen nicht wesentlich unterscheidet.

Es ist festzustellen, daß im Versuch kein Auswärtstransport für Li^+ über das HCO_3^- -stimulierbare Transportsystem erfolgt.

Über das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem erfolgt ein Auswärtstransport von etwa 20 % des intrazellulären Li^+ bis zur 3. Stunde; bis nach 6 Stunden sind etwa 30 % des Li^+ nach außen abgegeben.

Über das Leck-System werden in den ersten 3 Stunden etwa 8 % Li^+ transportiert; bis nach 6 Stunden werden etwa 15 % des intrazellulären Li^+ über diesen Weg abgegeben.

Abb. 9, 10 : Graphischer Vergleich der über den HCO_3^- -stimulierbaren Weg, den Na^+ - Li^+ -Gegentransport und über das Leck abgegebenen Lithiummengen. Angegeben sind die nach 3 und 6 Stunden abgegebenen Li^+ -Konzentrationen in mMol/Liter Zellen.
Mittelwerte $\pm$ SD (n = 4)

Abb. 9 : nach 3 h

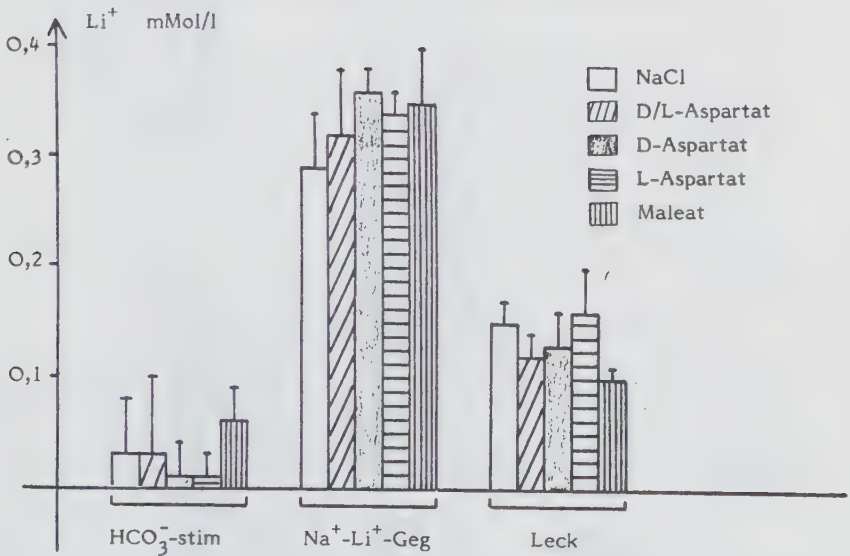
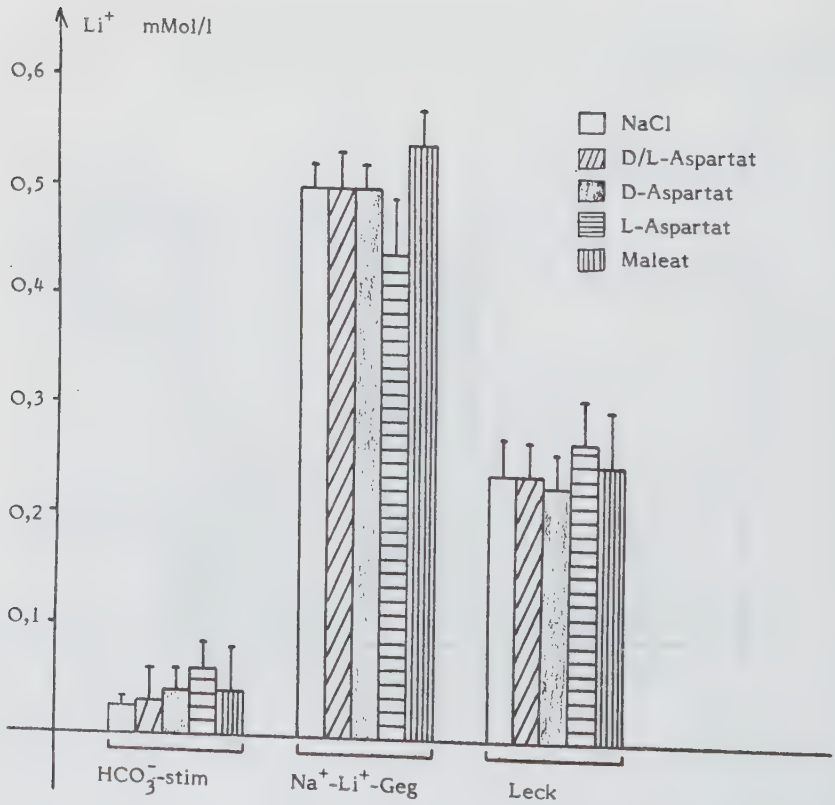


Abb. 10 : nach 6 h



4. Diskussion

Seit längerem wird in der Literatur eine bessere Wirksamkeit von Li-Aspartat bei der Behandlung von Manien und in der Prophylaxe von phasischen Psychosen behauptet, wenn man es mit den sonst in der Therapie verwendeten Li-Salzen vergleicht.

4.1. Diskussion bereits vorliegender Befunde zu Lithiumaspartat

Nach einer Veröffentlichung von Consbruch et al liegt der Vorteil von Li-Aspartat in einem schnelleren Wirkungseintritt und in einer Wirksamkeit bei einem Li^+ -Serumspiegel von 50 % des bei herkömmlichen Li-Salzen notwendigen Spiegels. Tremor als Nebenwirkung war nicht zu beobachten (Consbruch 1974). Die Aussage stützt sich auf klinische Beobachtungen an 18 Patienten, wobei an 5 Patienten eine positive Wirkung von Li-Aspartat festgestellt werden konnte.

Zur theoretischen Begründung dieses Umstandes wird die sog. "Elektrolyt-Schlepper-Theorie" herangezogen, die davon ausgeht, daß aktiv in die Zelle aufgenommene Substanzen (z. B. Aspartat) durch Salzbildung mit Kationen (z. B. Lithium) eine bevorzugte Aufnahme dieser Kationen in den Intrazellulärraum bewirken (Ring et al 1976).

Als Konsequenz dieser Theorie der vergrößerten Affinität zum Intrazellulärraum wird von Consbruch nach einmaliger Gabe einer Belastungsdosis zwar das gleiche Verhalten der Lithiumserumspiegel nach Gabe von Aspartat und den anderen Li-Salzen, jedoch eine deutlich verzögerte Li-Ausscheidung gefunden. Nach 72 Stunden

waren bei Li-Aspartat erst 78 % ausgeschieden, während bei den anderen Li-Salzen nach 48 Stunden bereits über 80 % ausgeschieden waren.

Zur gleichen Zeit erscheint eine Arbeit von Greil, Schnelle und Seibold, die sich ebenfalls mit Li-Aspartat im Vergleich zu Li-Acetat auseinandersetzt (Greil 1974).

Nach peroraler Verabreichung von Li-Acetat bzw. Li-Aspartat fand sich eine übereinstimmende Kinetik der Aufnahme und der Verteilung in Erythrozyten und Plasma.

Bei Aspartat war jedoch eine verminderte und verzögerte Aufnahme ins Plasma und in der Folge in die Erythrozyten festzustellen. Diese Tatsache wurde einer verzögerten und nicht vollständigen Resorption des Li-Aspartats zugeschrieben. Hierfür sprach der Umstand, daß von 25,4 mVal verabreichten Li-Aspartats nach 8 Tagen erst 14 mVal ausgeschieden waren - im gleichen Zeitraum waren von 24,3 mVal Li-Acetat bereits 22 mVal ausgeschieden - und bei Verlängerung der Urinsammelperiode kein zusätzliches Lithium mehr ausgeschieden wurde. Für eine unvollständige und verzögerte Resorption von Li-Aspartat spricht auch, daß bei intravenöser Verabreichung von Li-Aspartat bzw. Li-Acetat der Konzentrationsverlauf von Plasmalithium und Erythrozytenlithium nahezu identisch war. Auch das Ausscheidungsverhalten war bis auf einen sicher zu vernachlässigenden Betrag von 0,18 mVal Li-Aspartat gleich. Greil, Schnelle und Seibold konnten keine besondere Affinität zum Intrazellulärraum finden.

In der von Befürwortern einer bevorzugten intrazellulären Aufnahme von Li^+ - Aspartat häufig zitierten Arbeit berichtet Ring (Ring et al 1976) beim Bakterium *streptomyces hydrogenans* über eine Stimulierbarkeit der Aspartataufnahme durch K^+ und Rb^+ und fordert einen aktiven Transport von Aspartat in die Zelle. Dieser Aspartattransport, der bei pH 7 über zwei Transportsysteme als Anion in die Zelle erfolgt, kann durch strukturanaloge Aminosäuren gehemmt

werden. Der Transport ist durch mäßige Spezifität gekennzeichnet. Das Kation wird als Begleitung zum Ausgleich der negativen Netto-Ladung des Aspartat bei pH 7 mittransportiert. Na^+ -Ionen haben nur bei sehr geringen Außenkonzentrationen eine Beschleunigung der Aspartataufnahme zur Folge, während Lithium schon bei sehr niedrigen Konzentrationen die Aspartataufnahme hemmt. Ring kommt zu dem Schluß, daß K^+ und Aspartat über einen gemeinsamen Carrier per Cotransport vermutlich über zwei verschiedene Bindungsstellen aufgenommen werden. In Zusammenhang mit dem Carrier spricht er von zwei Substraten, die je nach physiologischem Zustand des Zellinneren getrennte Wege gehen.

Es muß festgestellt werden, daß die von Ring 1976 erhobenen Befunde nicht geeignet sind, als theoretische Grundlage für eine geforderte beschleunigte Aufnahme von Li-Aspartat in den Intrazellulärraum zu dienen.

Am wichtigsten ist zweifelsohne das darin enthaltene Ergebnis, daß Li^+ schon in sehr geringen Konzentrationen die Aspartataufnahme über diesen Mechanismus hemmt.

Außerdem setzen die Ergebnisse eine aktive Aufnahme von Aspartat in die Zelle voraus. Eine Aufnahme von Aspartat in den Erythrozyten des Menschen erfolgt jedoch nicht oder allenfalls in sehr geringem Ausmaß (Winter 1963, Young 1977).

Des weiteren scheint eine Übertragung von Befunden, die an Bakterien erhoben wurden, auf Erythrozyten oder andere Zellen eines Organismus mit vielerlei hochspezialisierten Zellen äußerst fragwürdig.

Demisch, Gebhard und Bochnik berichten unter dem Titel "Zur Verbesserung der Lithiumprophylaxe endogener phasischer Psychosen : Einfluß von L-Aspartat auf die Aufnahme und Eliminierung von Lithium " über Versuche an Ratten und menschlichen Erythrozyten (Demisch, Gebhart, Bochnik 1978)

Im Rattenversuch wurden den Tieren 2 mMol / kg KG Li-D/L-Aspartat und zum Vergleich dazu LiCl intraperitoneal verabreicht. Im Gehirn und in den Erythrozyten wurde bei Li-D/L-Aspartat ca. nach 12 Stunden die maximale Li-Konzentration gemessen, während der maximale Spiegel bei LiCl bereits nach 6 Stunden gemessen wurde.

Dies ist nicht im Einklang mit den Befunden von Schou (1958), der bei einmaliger i.v.-Injektion von LiCl die maximalen Li-Spiegel im Gehirn von Ratten erst nach 22 - 26 Stunden findet.

Außerdem berichtet Demisch bei Gabe von Li-Aspartat über eine verlangsamte Elimination von Li aus dem Plasma. Dies ist z. B. erklärbar, wenn auf Grund einer verzögerten initialen Verfügbarkeit (z. B. verzögerte Resorption aufgrund der pharmazeutischen Präparation) die maximalen Gewebsspiegel später erreicht werden als bei LiCl. Da im Rattenversuch nach einmaliger Gabe von LiCO_3 die Gehirnkonzentrationen nach 12 Stunden bis 24 Stunden größer sind als im Plasma (Morrison 1971), ist ein Nachhinken der Li-Elimination aus dem Plasma nicht verwunderlich, da ja das Li^+ aus dem Gehirn erst wieder in das Plasma gelangen muß, bevor es ausgeschieden werden kann.

In einem weiteren Rattenversuch wurden den Tieren 10 Tage lang 2mMol / kg KG Li-D/L-Aspartat bzw. LiCl intraperitoneal verabreicht und die Gewebskonzentrationen bestimmt. Die maximale Gehirnkonzentration wurde bei LiCl nach 2 Tagen erreicht, bei Li-Aspartat erst nach 4 Tagen. Bei diesen Werten ist jedoch die Standardabweichung relativ groß. Der zeitliche Unterschied mag verständlich sein, wenn wiederum eine verzögerte Resorption des Li-Aspartats angenommen wird. Wenig erklärlich ist jedoch bei kontinuierender Weitergabe von LiCl der abrupte Abfall der Li^+ -Konzentration nach dem 2. bis zum 4. Tag. Eine wesentliche Aussage des Versuchs ist allerdings, daß sich die Gehirnkonzentrationen von Li^+ nach 10 Tagen weitgehend angleichen und die Standardab-

weichung hierbei sehr klein ist.

Aus der Annäherung von Li^+ -Konzentrationen im Gehirn bei Gabe von Li-Aspartat und LiCl nach 10 Tagen kann man schließen, daß die unterschiedlichen Li^+ -Konzentrationen in der Zeit nach 3 - 6 Tagen Verabreichung als passagere Erscheinung im Rahmen der Einstellung des Li^+ -Gleichgewichts zwischen den einzelnen Geweben und dem Plasma gesehen werden müssen.

Die Angleichung der durch gleich Mengen Li-Aspartat, bzw. LiCl erzielten Gehirnkonzentrationen nach 10 Tagen kann auch als Argument gegen die von Consbruch et al 1974 geforderte stärkere Anreicherung von Li-Aspartat im Intrazellulärraum gewertet werden.

Bei in-vitro-Inkubationsversuchen fand Demisch (1978) nach 1 Stunde Inkubation in Gegenwart von Aspartat erniedrigte, nach 2 und 3 Stunden jedoch höhere Li^+ -Konzentrationen in den Erythrozyten im Vergleich zu in Gegenwart von LiCl-inkubierten Erythrozyten. Die Steigerung der intrazellulären Li^+ -Konzentration war in Anwesenheit von L-Aspartat am größten.

Bei Efflux-Versuchen zeigte Aspartat eine verzögernde Wirkung auf den Li^+ -Auswärtstransport.

Zu einer Steigerung der Li-Konzentration waren jedoch Aspartat-Konzentrationen $> 5 \times 10^{-4}$ Mol nötig.

Ein Vergleich mit dem Nüchternplasmaspiegel von 5 - 11 $\mu\text{Mol/l}$ (Soupart 1962), - dies entspricht etwa dem hundersten Teil der für eine gesteigerte Li-Aufnahme erforderlichen Konzentration, - und die geringe Beeinflussbarkeit des Aspartat-Serumspiegels durch exogene Faktoren zeigen, daß dieser in-vitro-Befund unter physiologischen Verhältnissen irrelevant ist.

4.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

In den selbst vorgenommenen Untersuchungen konnte weder eine Steigerung der Aufnahme von Lithium noch eine verzögerte Abgabe aus vorbeladenen Erythrozyten in Gegenwart von Aspartat bestätigt werden.

In den Versuchen, in denen die Li^+ -Nettoaufnahme u. a. in Gegenwart der Aspartate geprüft wurde, kam es im NaCl-Medium zu einem Anstieg der intrazellulären Li^+ -Konzentration von 0,2 mMol/l in der 1. Stunde, 0,35 mMol/l nach 2 Stunden und 0,504 mMol/l nach 3 Stunden. Der nach 1 Stunde gemessene Wert entspricht recht genau dem Wert für die Li-Aufnahme pro Stunde und Liter Zellen, wie er aus der graphischen Darstellung von Duhm abgelesen werden kann (Duhm 1977 b, 1978). In dieser Graphik ist die Rate der Li^+ -Aufnahme pro Stunde und Liter Zellen in Abhängigkeit der extrazellulären Li^+ -Konzentration aufgetragen.

Trägt man die im Versuch erhaltenen Li^+ -Konzentrationen in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer auf (Abb. 1), ist festzustellen, daß die Li-Aufnahme nicht linear verläuft. Die Kurve flacht sich nach 2 Stunden etwas ab, was nicht verwunderlich ist, da mit zunehmender intrazellulärer Li^+ -Konzentration die Effluxmechanismen in Gang kommen.

Aus der Kurve ist auch zu entnehmen, daß das Verhalten der Li^+ -Konzentrationen in den Zellen als Funktion der Zeit bei den getesteten Substanzen nicht wesentlich voneinander abweicht. In Gegenwart von Aspartat ist weder eine Verzögerung der Li^+ -Aufnahme in den ersten 1 1/2 Stunden noch eine Steigerung der Aufnahme nach 2 Stunden zu erkennen, wie dies von Demisch (1978) gefordert wird.

Die Versuche sind nicht mit dem von Demisch angeführten "typischen Experiment" in Bezug auf die Aspartat- und Li-Konzentration zu vergleichen. Die Medien sind unterschiedlich, wobei das im eigenen Versuch verwandte System wesentlich "physiologischer" war.

Im nächsten Versuch wurden die Anteile der einzelnen Transportmechanismen an der Zunahme der intrazellulären Li^+ -Konzentration untersucht.

Die Li^+ - und Aspartat-Konzentrationen wurden hierbei verdoppelt, damit die einzelnen Transportteilmengen nicht zu klein werden sollten.

Die Gesamtaufnahmerate in der 1. Stunde entsprach dem aus der oben bereits erwähnten Darstellung von Duhm ablesbaren Wert. Nach 1 Stunde ist wiederum eine abnehmende Linearität festzustellen.

Die Li^+ -Aufnahme in Gegenwart von Ouabain ist in Übereinstimmung mit den nach Duhm (1977 b, 1978) zu erwartenden Werten. Wie aus Tab. 4 zu entnehmen ist, steigen die auf die einzelnen Transportmechanismen entfallenden Transportanteile (berechnet als Prozent der Gesamtaufnahme) fast linear mit der Zeit an.

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt eine Aufnahme über die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - Pumpe sowie über das $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ - Gegentransportsystem nicht (Greil 1982). Die unter Versuchsbedingungen gemessene Li^+ -Aufnahme über das $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystem stimmt mit dem von Duhm gemessenen Wert in der 1. Stunde überein.

Der unter physiologischen Bedingungen für die Li-Aufnahme bestimmende Mechanismus ist das Leck incl. dem HCO_3^- -stimulierbaren Transportsystem (Greil 1982).

Da aufgrund der Struktur des Aspartats mit zwei negativen (aber auch einem positiven) Ladungsschwerpunkt eine durch Aspartat geförderte Li^+ -Aufnahme am ehesten noch mit dem HCO_3^- -stimulierbaren Li^+ -Transport in Zusammenhang zu bringen war, wurde auch dieses System unter veränderten Versuchsbedingungen untersucht.

Als positive Kontrolle wurde Maleat benutzt, das unter den angegebenen Versuchsbedingungen die Li^+ -Aufnahme in den Erythrozyten um 0,057 mMol/l Zellen x Stunde beschleunigte und eine gewisse Strukturanalogie zum Aspartat hat (Becker 1978a). Im eigenen Versuch war eine Li^+ -Aufnahme in Gegenwart von Maleat über das von Becker angegebene Maß zu erwarten, da die Li^+ -Außenkonzentration fast doppelt so hoch gewählt war.

Während alle Aspartate keinen signifikanten Transport über das HCO_3^- -stimulierbare System zeigten, kam es bei Anwesenheit von Maleat zu dem erwarteten massiven Anstieg der Transportrate in Höhe von 0,18 mMol/l Zellen in der ersten Stunde.

Daß Aspartat mit Li^+ kein Anionenpaar bilden kann, mag einerseits an der bei physiologischem pH vorhandenen zusätzlichen positiven Partialladung und der dadurch bewirkten Veränderung der negativen Ladungsverteilung liegen. Sicher ist jedoch auch im Aspartat die Entfernung der beiden negativen Ladungen größer als beim Maleat, da aufgrund der fehlenden Doppelbindung zwischen C_2 und C_3 der Abstand zwischen diesen beiden C-Atomen ebenfalls größer ist und das Li-Ion nicht zwischen den negativen Ladungen gehalten werden kann. Berücksichtigt werden muß auch die 'positive Ladung' am Stickstoff.

In einem letzten Versuch wurde die Li^+ -Abgabe aus mit durchschnittlich 1,65 mMol/l Zellen Li vorbeladenen Erythrozyten in einem weitgehend physiologischen Medium untersucht. Im Inkubationsmedium befanden sich 1,79 mMol/l Li^+ sowie jeweils 3,58 mMol/l der untersuchten Aspartate, bzw. NaCl oder Maleat.

Die Li^+ -Konzentration in den Erythrozyten unterschied sich in den einzelnen Ansätzen zu den Entnahmezeiten nicht wesentlich; eine verzögerte Abgabe von Li im Vergleich zur Kontrolle konnte in keinem Ansatz festgestellt werden.

Auch in Bezug auf den $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport und das Li^+ -Leck fand sich in den verschiedenen Ansätzen kein Unterschied. Über den HCO_3^- -stimulierbaren Transportweg erfolgte in keinem der Ansätze ein Auswärtstransport, wie auch der Vergleich mit Maleat zeigt. Dies ist nicht verwunderlich, da sich Maleat extrazellulär befand und für einen Auswärtstransport intrazellulär vorhanden sein müßte. Außerdem kann über dieses System nur ein Transport entlang eines Gradienten erfolgen, wobei im Versuch die Li^+ -Konzentration außen mit 1,79 mMol/l etwas höher lag als innen mit 1,657 mMol/l Zellen.

Insgesamt ist das Verhalten der Li^+ -Konzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit in weitgehender Übereinstimmung mit den entsprechenden Versuchen von Greil (Greil 1977), der nach 3 Stunden einen Auswärtstransport von etwa 30 % und nach 6 Stunden von etwa 48 % des intrazellulären Li findet (entnommen aus Fig. 2). Die entsprechenden Werte im eigenen Versuch sind 30 % bzw. 47 %. Nach 24 Stunden waren bei Greil ungefähr 70 % des intrazellulären Li^+ abgegeben, im Eigenversuch waren es ungefähr 68 %.

Des weiteren besteht Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Duhm (Duhm 1978), der, wie aus Fig. 2 seiner Veröffentlichung

zu entnehmen ist, bei 130 mMol Na im Medium und einer intrazellulären Li^+ -Konzentration von 1,8 mMol/l Zellen eine Auswärts-transportrate von ungefähr 0,17 mMol/l Zellen x Stunde Li^+ findet. Dem entspricht in den ersten 3 Stunden ein Auswärtstransport von 0,51 mMol/l Zellen Li^+ verglichen mit ungefähr 0,49 mMol/l Zellen Li^+ im Eigenversuch.

In Bezug auf den Efflux-Anteil der einzelnen Transportmechanismen geben Ehrlich et al 1979 an, daß auf den Na^+ - Li^+ -Gegentransport etwa 75 % und auf das Leck etwa 25 % entfallen, während über den HCO_3^- -stimulierbaren Transport keine Li^+ -Abgabe erfolgt (Ehrlich 1979).

In den eigenen Versuchen konnte eine Li^+ -Abgabe über den HCO_3^- -stimulierbaren Weg nicht gefunden werden; die Abgabe über das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem betrug etwa 70 %, die Abgabe über das Leck etwa 30 %.

Es konnte nach Sichtung der Versuchsergebnisse festgestellt werden, daß sich bei Verwendung des Erythrozytenmodells kein Hinweis auf eine bevorzugte Aufnahme von Li^+ in Gegenwart von Aspartat in den Intrazellulärraum fand. Eine verzögerte Abgabe von Li^+ vorbeladenen Erythrozyten konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

4.3. Allgemeine Überlegungen zu Lithiumaspartat

Abschließend sollen noch einige allgemeine Gedanken zur "bevorzugten Aufnahme" von Li-Aspartat in den Intrazellulärraum und besonders in das ZNS nach peroraler Aufnahme angefügt werden.

Peroral aufgenommene Aminosäuren werden je nach den Umständen der Verabreichung in unterschiedlichem Ausmaß resorbiert (Harper 1975). Mag nun Li-Aspartat, da als magensaftresistente Kapsel gegeben, einer Umsalzung im Magen entgangen sein, gelangt es in den Darm und wird dort in unbekanntem Ausmaß resorbiert. In der Mucosazelle liegt ein pH-Wert von ungefähr 7,3 vor, und bei diesem pH liegt Aspartat mit 2 negativen und 1 positiven Ladung vor; das an die Carboxylgruppe gebundene Li^+ ist also weitgehend dissoziiert (Harper 1975), ein Umstand, der durch die große Hydrationsenthalpie des Li^+ noch gefördert wird. Das als Aspartat gegebene Li ist, wenn überhaupt, nicht stärker und nicht weniger mit dem Aspartat assoziiert als jedes andere in der Zelle befindliche Li^+ - Ion.

In der Mucosa wird das Aspartat, das eine bevorzugte Aufnahme von Li^+ in das ZNS bewirken soll, bereits zum größten Teil zu Oxalacetat und Alanin umgewandelt (Wiseman 1968), und im Pfortaderblut ist auch bei Gabe größerer Mengen Aspartat kaum solches vorzufinden (Pardridge 1977, Stegink 1976).

Noch im Pfortaderblut befindliches Aspartat wird von der Leber aufgenommen und in Glucose und Lactat verwandelt (Stegink 1976). Die Michaeliskonstante für diesen Carrier zur Aufnahme in die Leber beträgt 2,7 mM (Pardridge 1977) und ist wesentlich größer als der Aspartat-Serumspiegel (Soupart 1962). Dies und auch der Umstand, daß die Transportkapazität der Leber für die Aufnahme von Aspartat steigerungsfähig ist (Pardridge 1877a) spricht eher

dafür, daß die Tendenz besteht, Aspartat aus dem Systemkreislauf fernzuhalten.

Sollte dennoch Li-Aspartat in den Systemkreislauf gelangt sein, muß an der Blut-Hirn-Schranke ein Transport erfolgen, dessen Carrier schon beim Nüchternplasmaspiegel von Aspartat gesättigt ist. Dieser Umstand mag dafür verantwortlich sein, daß ein Carrier für saure Aminosäuren erst relativ spät entdeckt wurde. Wiederum hat es den Anschein, als sollte Aspartat durch die Blut-Hirn-Schranke aus dem Gehirn ferngehalten werden, zumal es Hinweise gibt, daß ein Netto-Efflux aus dem Gehirn vorherrscht (Pardridge 1979).

Diese Befunde zeigen, daß es falsch ist, von hohen Aspartatkonzentrationen im Gehirn auf eine bevorzugte Aufnahme von Aspartat ins ZNS zu schließen.

Vielmehr handelt es sich bei dem im Gehirn vorgefundenen Aspartat zum größeren Teil um ein Produkt des intermediären Stoffwechsels, zum kleineren Teil wahrscheinlich um einen Neurotransmitter (Duggan 1973, Nadler 1976), der an Ort und Stelle synthetisiert wird (Davidson 1976) und nach Freisetzung vom Wirkort, d.h. dem Interzellulärraum des Gehirns, wieder entfernt werden muß.

Eine bevorzugte Aufnahme von Aspartat über die Blut-Hirn-Schranke in den Interzellulärraum des Gehirns wäre biologisch wenig sinnvoll.

Von einer "Schlepperfunktion" des Aspartats für Lithium kann auch unter diesen Gesichtspunkten nicht die Rede sein.

5. Zusammenfassung

Die Diskussion in der Literatur über eine bevorzugte Aufnahme von Li-Aspartat in den Intrazellulärraum und der Stellenwert der daraus resultierenden Vorteile für die Behandlung von Manien, besonders aber für die Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen mit Lithium gaben Anlaß, den Einfluß von Aspartat auf die Li^+ -Aufnahme und -Abgabe anhand des Erythrozytenmodells zu prüfen.

Dabei wurden im in-vitro-Versuch sowohl die Netto-Gesamtaufnahme von Li^+ als auch die Li^+ -Aufnahme über die einzelnen bekannten Transportmechanismen untersucht.

In keiner der Versuchsreihen konnte eine beschleunigte oder vermehrte Aufnahme von Lithium in Gegenwart von D-Aspartat, L-Aspartat und D/L-Aspartat gefunden werden.

Ein Li^+ -Transport über den HCO_3^- -stimulierbaren Weg, der sich wegen einer gewissen Strukturähnlichkeit zwischen Aspartat und Maleat, das über diesen Mechanismus die Li^+ -Aufnahme beschleunigt, anbietet, konnte ausgeschlossen werden : während Maleat die erwartete Steigerung der Li^+ -Aufnahme brachte, war Aspartat ohne jede Wirkung.

In einem Efflux-Versuch aus vorbeladenen Erythrozyten fand sich kein Unterschied in der Li^+ -Abgabe in Gegenwart von Aspartat verglichen mit dem Kontrollansatz.

Die unternommenen Versuche stimmen qualitativ und im wesentlichen auch quantitativ mit den nach Literatur zu erwartenden Ergebnissen überein.

Anhand von Literaturstudien wurde die Möglichkeit einer bevorzugten intrazellulären Aufnahme von Li-Aspartat und die Praktikabilität bei peroraler Aufnahme diskutiert.

Li-Aspartat ist bei physiologischem pH-Wert weitgehend dissoziiert, die Gabe von Li-Aspartat hat keinen Vorteil. Peroral aufgenommenes Li-Aspartat erreicht als solches den Systemkreislauf nicht, weil es in der Mucosa und in der Leber verstoffwechselt wird.

Li-Aspartat, das dennoch im Systemkreislauf erscheinen sollte, wird nach der Literatur nicht bevorzugt in das Zentralnervensystem aufgenommen, vielmehr besteht wahrscheinlich eine Nettoabgabe von Aspartat aus dem Gehirn.

Eine bevorzugte Aufnahme von Lithium-Aspartat in das ZNS wäre bei bekannter Transmitterfunktion des Aspartats biologisch nicht sinnvoll.

Eine Schlepperfunktion von Aspartat für die Li^+ -Aufnahme in den Intrazellulärraum kann weder nach der zur Begründung dieser Theorie zitierten Literatur noch aus physiologischen Gegebenheiten und Überlegungen angenommen werden.

6. Literatur

- 1 Aminoff, M.J.; Marshall, J. : Treatment of Huntington's chorea with lithium carbonate. *The Lancet* 1 : 107 - 109 (1974)
- 2 Anderson, D.K., L.D. Prockop : Lithium absorption and distribution in body tissues.
In: Johnson F.N. (Ed.) : Lithium research and therapy. Academic Press, London-New York - San Francisco (1975)
- 3 Baastrup, P.C. : The use of lithium in manic depressiv psychosis. *Comprehensive Psychiat.* 5 : 396 - 408 (1964)
- 4 Baastrup P.C., M. Schou : Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressiv psychosis. *Arch. Gen. Psychiat.* 16 : 162 - 172 (1967)
- 5 Baastrup P.C., J.C. Poulson, M. Schou, K. Thomsen, A. Amdisen : Prophylactic lithium : double-blind discontinuation in manic depressive and recurrent depressive disorders. *The Lancet* 2 : 326-330 (1970)
- 6 Balcar, V.J., G.A.R. Johnston : High affinity uptake of transmitters : studies on the uptake of L-aspartate, gaba, L-glutamate and glycine in cat spinal cord. *Journal of neurochemistry*, 20 : 529 - 539 (1973)
- 7 Becker B.F., J. Duhm : Evidence for anionic cation transport of lithium, sodium and potassium across the human erythrocyte membrane induced by divalent anions. *J.Physiol.* 282: 149-168 (1978 a)
- 8 Becker B.F., J. Duhm; E. Hauerwaas : Anionic cation transport across the human erythrocyte membrane. *Pflügers Archiv* 377 : suppl. R 23 (1978 b)

- 9 Berens S.C., J. Wolff : The endocrine effects of lithium. In :
F.N. Johnson (Hrsg.) : Lithium Research and Therapy. Academic
Press, London-New York-San Francisco 443 ff : (1975)
- 10 Bunney W.E.jr., F.K. Goodwin, J.M. Davis, J.A. Fawcett :
A behavioral-Biochemical study of lithium treatment. Amer. J.
Psychiat. 125 : 499 ff (1968)
- 11 Cade J.F.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.
Med.J.Australia 36 : 349 (1949)
- 12 Christensen H.N., M.E. Handlogten : Cellular uptake of lithium
via amino acid transport system A. Biochimica et Biophysica Acta
512 : 598 - 602 (1978)
- 13 Consbruch U., M. Orth, R. Degkwitz : Zur klinischen Anwendung
von Lithiumaspartat. Arzneimittel-Forsch. 24, Heft 8 ; : 1077-1079
(1974)
- 14 Coppen A. : Lithium in the treatment of alcoholism. in : Merton
Sandler (Hrsg.) : Psychopharmacology of Alcohol, Raven Press,
New York : 209-214 (1980)
- 15 Corcoran A.C., R.D. Taylor, J.H. Page : Lithium poisoning from
the use of salt substitutes. J. Amer.Med.Ass. 139 : 685 - 688 (1959)
- 16 Cotton F.A., G. Wilkinson : Anorganische Chemie, Verlag Chemie,
Weinheim 1968
- 17 Dale P.G. : Lithium therapy in aggressive mentally subnormal
patients. Brit. J. Psychiat. 137 : 469 - 474 (1980)
- 18 Davidson N. : Neurotransmitter amino acids. Academic Press, London-
New York- San Francisco (1976)

- 19 Demisch L., P. Gebhart, H.J. Bochnik : zur Verbesserung der Lithium-prophylaxe endogener phasischer Psychosen. *Arzneim.-Forsch.* 28 (II) , Heft 9 : 1517 - 1518 (1978)
- 20 Drewes L.R., W.P. Conway, D.D. Gilboe : Net amino acid transport between plasma and erythrocytes and perfused dog brain. *Am.J.Physiol.* 223 (4) : E 320 - E 325 (1977)
- 21 Duggan A.W. : The differential sensitivity to L-glutamate and L-aspartate of spinal interneurons and Renshaw cells. *Exp. Brain Res.* 19 : 522 - 528 (1974)
- 22 Duhm J., F. Eisenried, B.F. Becker, W. Greil : Studies on the lithium transport across the red cell membrane. I. Li^+ uphill transport by the Na^+ - dependent Li^+ -countertransport system. *Pflügers Arch.* 364 : 147 - 155 (1976)
- 23 Duhm J., B.F. Becker : Studies on the lithium transport across the red cell membrane. IV. Interindividual variations in the Na^+ -dependent Li^+ -countertransport system. *Pflügers Arch.* 370 : 211 (1977 a)
- 24 Duhm J., B. F. Becker : Studies on the lithium transport across the red cell membrane. II. Characterization of ouabain-sensitive and ouabain-insensitive Li^+ -transport. Effects of bicarbonate and dipyrindamole. *Pflügers Arch.* 367 : 211 - 219 (1977 b)
- 25 Duhm J., B.F. Becker : Mechanisms of Li^+ -transport across the human erythrocyte membrane. in : R. Alan : *The red cell* : 551 - 570, Liss. inc. New York (1978)
- 26 Ehrlich B.E., J.M. Diamond : Lithium fluxes in human erythrocytes. *Am. J. Physiol.* 237 (1) : C 102 - C 110 (1979)

- 27 Ellory J.C., S.E.M. Jones, T.J. Rink, M.W. Wolowyk, J.D. Young :
The role of sodium in amino acid transport by human erythrocytes.
Proceedings of the physiological society : 52 P - 53 P, (1980)
- 28 Elwyn D.H. , W.J. Launder, H.C. Parikh, E.M. Wise jr. : Roles of
plasma and erythrocytes in interorgan transport of amino acids
in dogs. *Am.J.Physiol.*, 222 (5) : 1333 - 1341 (1972)
- 29 Evans D.L., W. Martin : Lithium carbonate and Psoriasis. *Am.J.*
Psychiatry 136 (10) : 1326 - 1327 (1979)
- 30 Frazer A., J. Mendels, S.K. Secunda, C.M. Cochrane, C.P. Bianchi :
The prediction of brain lithium concentrations from plasma or ery-
throcyte measures. *J. psychiat. Res.* 10 : 1-7 (1973)
- 31 Funder J., D.C. Tosteson, J.O. Wieth : Effects of bicarbonate on
lithium transport in human red cells. *J.Gen.Physiol.* 71 : 721 - 746
(1978)
- 32 Funder J. : Alkali metal cation transport trough the human ery-
throcyte membrane by the anion exchange mechanism. *Acta Physiol.*
Scand, 108 : 31 - 37 (1980)
- 33 Garrod A.B. : The nature and treatment of gout and rheumatic
gout 435 - 441 (1859) Zitiert in : Strobusch A.D., J.W. Jefferson :
The checkered history of lithium in medicine, *Pharmacy in History*,
22 : 72 - 76 (1980)
- 34 Gray G.M., H.L. Cooper : Protein digestion and absorption. *Gastro-*
enterology 61 : 535 - 544 (1971)
- 35 Greil W., K. Schnelle, S. Seibold : Intra/extrazelluläres Lithium-Ver-
hältnis. *Arzneim. Forsch.* 24, (8) : 1079 - 1084 (1974)

- 36 Greil W., F. Eisenried, B.F. Becker, J. Duhm : Interindividual differences in the Na^+ -dependent Li^+ Countertransport system and in the Li^+ distribution ratio across the red cell membrane among Li^+ -treated patients. *Psychopharmacology* 53 : 19 - 26 (1977)
- 37 Greil W. : Zu den Mechanismen der Verteilung von Lithium zwischen Erythrozyten und Plasma. *Nervenarzt* 53 : 461 - 466 (1982)
- 38 Harper, Löffler, Petrides, Weiss : *Physiolog. Chemie*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1975)
- 39 Kirk L., P.C. Bastrup, M. Schou : Propanololbehandlung bei Lithium-tremor. *Nervenarzt* 44 : 657 (1973)
- 40 Lapierre Y.D., A. Gagnon, L. Kokkinidis : Rapid recurrence of mania following lithium withdrawal. *Biological Psychiatry*, 15, (6) : 859 - 864 (1980)
- 41 Lazarus J.H., A.R. Richards, G.M. Addison, G.M. Owen : Treatment of thyreotoxicosis with lithium carbonate. *The Lancet* 2 : 1160 (1974)
- 42 Maggs R. : Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Brit. J.Psychiat.* 109 : 56 (1973)
- 43 Mendels J., A. Frazer, S.K. Secunda : Intraerythrocyte sodium and potassium in manic-depressive illness. *Biol. Psychiat.* 5 : 165 - 171 (1972)
- 44 Mendels J., A. Frazer : Intracellular lithium concentration and clinical response. Towards a membrane theory of depression. *J. psychiatr. Res.* 10 : 9 - 18 (1973)

- 45 Mendlewicz, J., P. Verbanck : Lithium ratio and clinical response in manic-depressive illness (Letter). *The Lancet* 1 : 1408- 1409 (1977)
- 46 Myers, J.B., T.O. Morgan, S.L. Carney, C. Ray : Effects of lithium on the kidney. *Kidney internat.*, 18 : 601 - 608 (1980)
- 47 Morrison, J.M., H.D. Pritchard, H.D. Brande, M.C.a.W. D'Aguanns, : *Proc. Soc. exp. Biol.Med.* 137 : 889 - 892 zitiert in : Johnson F.N. (Ed.) *Lithium research and therapy*, Academic Press, London-New York-San Francisco (1975)
- 48 Nadler, J.V., K.W. Vaca, W.F. White, G.S. Lynch, C.W. Cotman : Aspartate and glutamate as possible transmitters of excitatory hippocampal afferents. *Nature* 260 : 538- 540 (1976)
- 49 Oldendorf, W.H., J. Szabo : Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers. *Am.J. Physiol.* 230 (1) : 94 - 98, (1976)
- 50 Pandey, G.N., J.J. Javaid, J.M. Davis, D.C. Tosteson: Mechanisms of lithium transport in red blood cells. *The Physiologist*, 19 : 321 abs. (1976)
- 51 Pandey, G.N., B. Sarkadi, M. Haas, R.B. Gunn, J.M. Davis, D.C. Tosteson : Lithium transport pathways in human red blood cells. *J.Gen. Physiol.* 72 : 233 - 247 (1978)
- 52 Pandey, G.N., E. Dorus, J.M. Davis, : Lithium transport in human red cells : genetic und clinical aspects in : Cooper, Gershon, Kline und Schou : *Lithium, controversies and unresolved issues* : 737 ff, *Excerpta medica*, Amsterdam, Oxford, Princeton (1979)

- 53 Pardridge, W.M. : Regulation of amino acid availability to the brain.
In : Wurtman R.J., J.J. Wurtman (Ed) : Nutrition and the brain,
Vol. 1, Raven Press, New York (1977 a)
- 54 Pardridge, W.M., W.H. Oldendorf : Transport of metabolic substrates
through the blood-brain barrier. *Journal of Neurochemistry* 28 :
5- 12 (1977 b).
- 55 Pardridge, W.M. : Regulation of amino acid availability to brain :
Selective control mechanisms for glutamate. In : Filer L.J. (Ed) :
Glutamic acid : Advances in biochemistry and physiology, Raven
Press, New York (1979)
- 56 Pardridge, W.M. : Kinetics of competitive inhibition of neutral
amino acid transport across the blood-brain barrier. *Journal of
Neurochemistry*, 28 : 103-108 (1977 b)
- 57 Peet, M. : Lithium in the acute treatment of mania. In : Johnson
F.N. (Hrsg.): Lithium, Research and Therapy. Academic Press, London-
New York-San Francisco, 25 ff (1975)
- 58 Peselow, E.D., D.L. Dunner , R.R. Fieve, A. Lautin : Lithium
carbonate and weight gain. *Journal of affective disorders*, 2 :
303 - 310 (1980)
- 59 Plenge, P., E.T. Møllerup, T. Nørsgaard: Functional and structural
rat kidney changes caused by peroral or parenteral lithium treat-
ment. *Acta psychiat. scand.* 63 : 303 - 313 (1981)
- 60 Pratt, O.E. : The transport of metabolizable substances into the
living brain. *Advances in experimental medicine and biology*, 69 :
55 - 75, (1976)

- 61 Reiser, G., J. Duhm : Pathways for transport of lithium ions in neuroblastoma X glioma hybrid cells. In : Basic mechanisms in the action of lithium (H.M.Emrich, J.B. Aldenhoff & H.D. Lux, eds.), Excerpta medica, Amsterdam, (1982)
- 62 Richter, J.J., A. Wainer : Evidence for separate systems for the transport of neutral and basic amino acids across the blood-brain barrier. *Journal of Neurochemistry*, 18 : 613 - 620 (1971)
- 63 Ring, K., E. Grimm, M. Schwarz : Wechselwirkungen zwischen L-Aspartat und Kaliumionen beim Transport in die Zelle. *Arzneim.-Forsch.* 26 (6) : 1195 - 1201 (1976)
- 64 Schou, M., N. Juel-Nielsen, E. Strömberg, H. Voldby : The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 17 : 250 - 253 (1954)
- 65 Schou, M., *Pharmacol. Rev.* 9, 17 (1957) zitiert in : Greil, Schnelle, Seibold (1974)
- 66 Schou, M. : Lithium als Psychopharmakon. *Fortsch.Neurol.Psychiat.* 37 : 349 - 351 (1969)
- 67 Schou, M. : Heutiger Stand der Lithium-Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. *Nervenarzt*, 45 : 397 ff. (1974)
- 68 Schulte-Toelle : *Psychiatrie*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1977)
- 69 Shank, R.P., M.H. Aprison : Biochemical aspects of the neurotransmitter function of glutamate. In : Filer L.J. (Ed), : *Glutamic acid : Advances in biochemistry and physiology* : 139 ff, Raven Press, New York, (1979)

- 70 Skoven, I., J. Thormann : Lithium compound treatment and psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 115 (10) : 1185 - 1187 (1979)
- 71 Soupart, P. : Free amino acids ob blood and urine in the human. In : Holden J. T. : Amino acid pools : 220 ff. Elsevier Publishing Comp. Amsterdam-London-New York (1962)
- 72 Stegink, L.D. : Absorption, utilization, and safety of aspartic acid. *Journal of toxicology and environmental health*, 2 : 215 - 242 (1976)
- 73 Stegink, L.D., L.J. Filler, G.L. Baker, S.M. Mueller, M. Y-C. Wu-Rideout : Factors affecting plasma glutamate levels in normal adult subjects. In : Feler L.J. (Ed) : Glutamic acid : Advances in biochemistry and physiology. Raven Press, New York (1979)
- 74 Szventistványi, I., Z. Janka, F. Joó, A. Rimanóczy, A. Juhász, L. Latzkovits : Na-dependent Li-Transport in primary nerve cell cultures. *Neuroscience Letters*, 13 : 157 - 161 (1979)
- 75 Vacafior, L. : Lithium side effects and toxicity: The clinical picture. In : F.N. Johnson (Hrsg.) : Lithium research and therapy, Academic Press, London-New York-San Francisco, 121 (1975)
- 76 Vahrenkamp, H. : Metalle in Lebensprozessen. *Chemie unserer Zeit* 4 : 97 - 105 (1973)
- 77 Vendsborg, P.B., P. Bech, O.J. Rafaelsen : Lithium treatment and weight gain. *Acta psychiat. scand.* 53 : 139 (1975)

- 78 Weinstein, M.R., M.D. Goldfield : Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am.J.Psychiatry* 132 (5) : 529 - 531 (1975)
- 79 Williams, R.J.P. : The chemistry and biochemistry of lithium. In : Gershon, S., B. Shopsin (Ed) : *Lithium, its role in psychiatric research and treatment* : 15 - 39, Plenum Press, New York-London (1973)
- 80 Winter, C.G., H.N. Christensen : Migration of amino acids across the membrane of the human erythrocyte. *The Journal of biological chemistry*, 239, (3) : 872 - 878 (1963)
- 81 Wiseman, G. : Absorption of amino acids. In : *Handbook of physiology*, Vol. 3, Sect. 6 : 1277 - 1306, Am.physiol. soc. Washington (1968)
- 82 Young, J.D., J.C. Ellory : Red cell amino acid transport. In : Ellory J.C. (Ed.) : *Membrane transport in red cells* : 301 ff. Academic Press, London-New York-San Francisco (1977)
- 83 Young, J.D., S.E.M.Jones, J.C. Ellory : Amino acid transport via the red cell anion transport system. *Biochimica et biophysica acta*, 645 : 157 - 160 (1981)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die Überlassung
des Dissertationsthemas,

Herrn Prof. Dr. N. Matussek für die Bereitstellung des
Laborarbeitsplatzes.

Ich bedanke mich bei Herrn OA Dr. W. Greil für die An-
leitung in dieser Arbeit

und bei Herrn Dipl. Biol. Dr. F. Eisenried für die Einfüh-
rung in die Laborarbeit und die beratende Unterstützung
bei auftretenden Schwierigkeiten.

Die experimentellen Arbeiten wurden 1978/79 durchgeführt.

LEBENS LAUF

Am 30. Januar 1950 wurde ich in Dingolfing geboren.
Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich
1960 in das Gymnasium über und legte 1969 das Abitur
am neusprachlichen Zweig ab.

Von 1969 bis 1974 studierte ich an der Technischen Uni-
versität in München Chemie und Biologie für das Lehramt
an Gymnasien und war anschließend etwa ein halbes Jahr
als Referendar in Deggendorf tätig.

Ab SS 1975 studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Uni-
versität München Medizin bis zum dritten Staatsexamen im
Herbst 1980.

Ab Januar 1981 war ich am Bezirkskrankenhaus Haar als
Assistenzarzt angestellt, von Dezember 1981 bis November
1983 als Stabsarzt in der Fachuntersuchungsstelle für
Psychiatrie und Neurologie der Bundeswehr beschäftigt. Seit
Dezember 1983 bin ich nun wieder als Assistenzarzt am Be-
zirkskrankenhaus Haar tätig.

